

551115

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 10 月 21 日 (21.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/089967 A1

(51) 国際特許分類: C07H 17/02, A61K  
31/7056, A61P 3/10, 43/00

区高田 3 丁目 2 4 番 1 号大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/001272

(74) 代理人: 社本 一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 206 区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2004 年 2 月 6 日 (06.02.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-097838 2003 年 4 月 1 日 (01.04.2003) JP  
特願2003-404959 2003 年 12 月 3 日 (03.12.2003) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 柿沼 浩行 (KAKINUMA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 佐藤 正和 (SATO, Masakazu) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 天田 英明 (AMADA, Hideaki) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 浅沼 肇 (ASANUMA, Hajime) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 土屋 優子 (TSUCHIYA, Yuko) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島

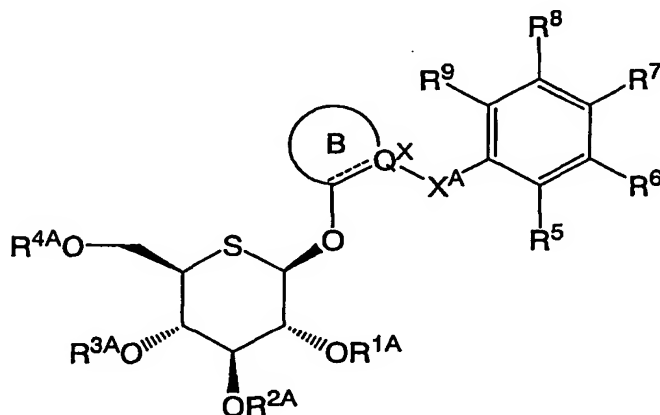
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: HETEROARYL 5-THIO- $\beta$ -D-GLUCOPYRANOSIDE DERIVATIVES AND REMEDIES FOR DIABETES CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: ヘテロアリアル 5-チオ $\beta$ -D-グルコピラノシド誘導体及びそれを含有する糖尿病治療薬



(57) Abstract: It is intended to provide heteroaryl 5-thio- $\beta$ -D-glucopyranoside compounds represented by the following general formula which show an effect of inhibiting the activity of SGLT2, pharmaceutically acceptable salts thereof or hydrates of the same; and drugs containing the same as the active ingredient, in particular, remedies for diabetes, diabetes-related diseases or complications of diabetes.

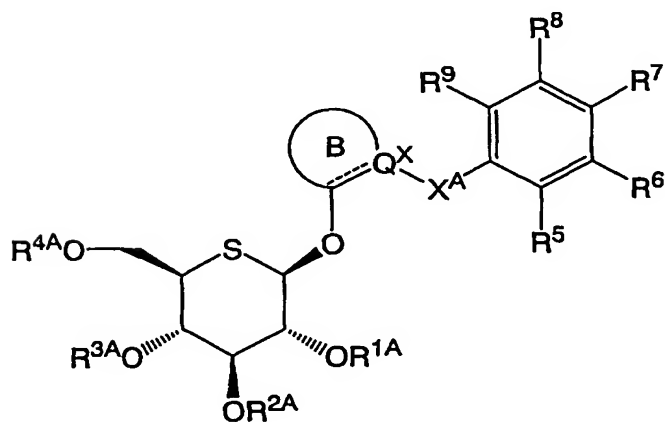
[続葉有]

WO 2004/089967 A1



## (57) 要約:

本発明は、SGLT2の活性阻害作用を示す、下記式で表されるヘテロアリール 5-チオ-β-D-グルコピラノシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物、及びそれらを有効成分として含有する医薬、特に糖尿病、糖尿病関連疾患又は糖尿病性合併症の予防又は治療薬を提供する。



## 明 細 書

ヘテロアリール 5-チオ-β-D-グルコピラノシド誘導体及びそれを含有する糖尿病治療薬

5

技術分野

本発明は、腎臓に特異的に存在しているグルコース再吸収に関わるナトリウム依存性グルコース共輸送体 2 (SGLT2) の活性を阻害するヘテロアリール 5-チオ-β-D-グルコピラノシド化合物及び該化合物を有効成分とする医薬、特に

10

背景技術

慢性的な高血糖が、インスリン分泌を低下させると共にインスリン感受性を低下させ、これらがさらに血糖の上昇を引き起こし糖尿病を悪化させると考えられている。これまでに、糖尿病治療薬として、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬、グリコシダーゼ阻害薬、インスリン抵抗性改善薬等が使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、グリコシダーゼ阻害薬には下痢及び重篤な肝機能障害等の副作用が報告されている。従って、これまでとは異なった新しい作用機序の糖尿病治療薬の開発が

15

20

天然から単離されたグルコース誘導体であるフロリジンは、腎臓での過剰なグルコースの再吸収を阻害し、グルコースの排泄を促進して血糖降下作用があることが示された (J. Clin. Invest., 第 80 巻, 1037 項, 1987 年, J. Clin. Invest., 第 87 巻, 1510 項, 1987 年)。その後、このグルコースの再吸収が、腎臓近位尿細管の S1 サイトに存在するナトリウム依存性グルコース共輸送体 2 (SGLT2) によることが明らかとなった (J. Clin. Invest., 第 93 巻, 397 項, 1994 年)。

25

このような背景から、SGLT2 阻害作用に基づく糖尿病治療薬の研究が盛んに行われ、数多くのフロリジン誘導体が報告されている (ヨーロッパ特許公開 EP0850948 号、国際特許公開 W00168660 号、W00116147 号、W00174834 号、W00174835 号、

W00253573 号、W00268439 号、W00268440 号、W00236602 号、W00288157 号参照)。  
また、フロリジン誘導体は経口投与すると、小腸に存在するグリコシダーゼでグリコシド結合が加水分解され、未変化体での吸収効率が悪く、血糖降下作用が弱い。そこで、フロリジン誘導体をプロドラッグにして投与し吸収効率を上げる、  
5 又はグリコシド結合を炭素に変換した化合物を合成し分解を防ぐなどの工夫がなされてきた(米国特許 US20010041674 号、国際特許公開 W00127128 号、W00283066 号参照)。

しかし、グルコースの環内酸素原子を硫黄原子に変換した 5-チオグルコースの誘導体に関しては、 $\beta$ -選択的グルコシル化の化学合成法がなかったため、ヘテロアリール 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド誘導体に関する報告例は一切ない。したがって、ヘテロアリール 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド誘導体の SGLT 阻害作用に関する報告もない。

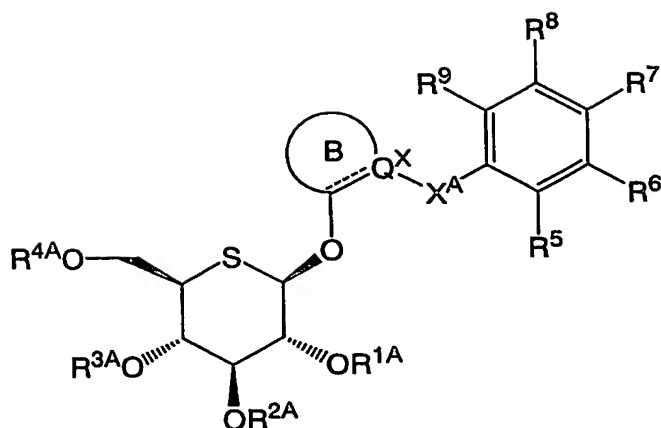
#### 発明の開示

15 本発明は、腎臓でのグルコース再吸収に関わる SGLT2 の活性を阻害し、尿糖排泄を促進することで血糖降下作用を示す、新規化合物を提供することを目的としている。

本発明者らは前記課題を解決する目的で鋭意探索研究した結果、5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドを選択的に合成できる方法を発見して、その方法によりヘテロアリール 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド誘導体又はその製薬学的に許容される塩(以下、「本発明化合物」という)を合成し、これらの化合物が SGLT2 阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、下記式で表されるヘテロアリール 5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を提供する。





[式中、

Bは、任意の置換基で置換されてもよいヘテロアリール基であり、

R<sup>1A</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>3A</sup>及びR<sup>4A</sup>は同一又は異なって、

- 5 水素原子、C<sub>2-10</sub>アシル基、C<sub>7-10</sub>アラルキル基、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>2-10</sub>アシル基又はC<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基であり、

Q<sup>X</sup>はN又はCを示す、

- 10 X<sup>A</sup>は—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、—CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、—C(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、—CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、—NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>— (nは0-3の整数である)、—COCH=CH—、—S—又は—NH—を示す、但し、Q<sup>X</sup>がNである場合には、X<sup>A</sup>は—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、—CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、—C(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—、—CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>— (nは0-3の整数である) 又は—COCH=CH—を示す、

- 15 R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は同一又は異なって、

水素原子；ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される1個以上（例えば、1～6個、好ましくは、1～4個）の置換基で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基；

—(CH<sub>2</sub>)<sub>m'</sub>—Q'

- 20 {式中、m' は、0～4の整数であり、Q' は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；スルホン酸基；ハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基；C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルコキシ基；C<sub>2-10</sub>アシルオキシ

- 基； $C_{2-10}$ アシル基； $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$ アルキルチオ基； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基； $-NHC(=O)H$ ； $C_{2-10}$ アシルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルアミノ基； $N,N$ -ジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基；カルバモイル基； $N$ -（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノカルボニル基；若しくは $N,N$ -ジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノカルボニル基である}；又は
- 1～4個の置換基で置換されてもよい、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基； $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基；アリール基； $C_{7-10}$ アラルキル基；アリールオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルアミノ基；ヘテロアリール基若しくは
- 4～6員ヘテロシクロアルキル基（ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される）である]

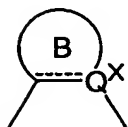
#### 発明を実施するための最良の態様

- 15 本発明の他の態様によると、 $X^A$ が $-(CH_2)_n-$ 又は $-CO(CH_2)_n-$ （ $n$ は0～3の整数である）である上記化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を提供する。

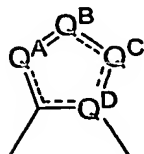
- 20 本発明の他の態様によると、 $X^A$ が $-CH_2-$ 又は $-CO-$ である上記化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を提供する。

本発明の他の態様によると、 $X^A$ が $-CH_2-$ である、上記化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を提供する。

- 25 本発明の他の態様によると、  
式



で表される部分が、



[式中、 $Q^A \sim Q^D$ において、いずれか1つ以上が窒素原子であり、その他が独立して $-C-Z^Y$ である、但し、 $Q^D$ がCである場合、環内窒素原子のいずれか1つ

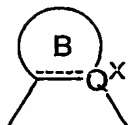
5 は $Z^X$ で置換されることができる

( $Z^X$ は、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{2-10}$ アシル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子； $C_{1-6}$ アルキル基； $C_{1-6}$ アルコキシ基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基； $C_{2-10}$ アシル基； $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$ アルキルチオ基； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基； $C_{2-10}$ アシルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルアミノ基；N,N-ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基；N-( $C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基；及びN,N-ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基からなる群から選択される1個以上

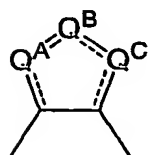
(好ましくは、1～4個)の置換基で置換されてもよい、フェニル基若しくは $C_{7-10}$ アラルキル基、ピリジル基、チエニル基、フラニル基又はピリミジニル基であり、( $Z^X$ は、好ましくは、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{2-10}$ アシル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、又はハロゲン原子； $C_{1-6}$ アルキル基；及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される1個以上(好ましくは、1～4個)の置換基で置換されてもよいフェニル基若しくは $C_{7-10}$ アラルキル基であり)、 $Z^Y$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子；水酸基；及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基、カルボキシ基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基である) ] で表される基である、  
25 上記化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を提供する。

本発明の他の態様によると、

式



で表される部分が、



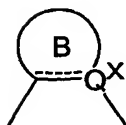
- 5 [式中、 $Q^A$ がNであって、 $Q^B$ が $-N-Z^1$ であるとき、若しくは $Q^A$ が $-N-Z^2$ であって、 $Q^B$ がNであるとき、 $Q^C$ は $-C-Z^3$ であり、又は $Q^B$ がNであって、 $Q^C$ が $-N-Z^4$ であるとき、若しくは $Q^B$ が $-N-Z^5$ であって、 $Q^C$ がNであるとき、 $Q^A$ は $-C-Z^6$ である
- ( $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 及び $Z^5$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{2-10}$ アシル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子； $C_{1-6}$ アルキル基； $C_{1-6}$ アルコキシ基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基； $C_{2-10}$ アシル基； $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$ アルキルチオ基； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基； $C_{2-10}$ アシルアミノ
- 10 基； $C_{1-6}$ アルキルアミノ基；N,N-ジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基；N-（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノカルボニル基；及びN,N-ジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノカルボニル基からなる群から選択される1個以上（好ましくは、1～4個）の置換基で置換されてもよい、フェニル基若しくは $C_{7-10}$ アラルキル基、ピリジル基、チエニル基、フラニル基又はピリミジニル基であり（ $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 及び $Z^5$ は、好ましくは、独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{2-10}$ アシル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、又はハロゲン原子； $C_{1-6}$ アルキル基；及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される1個以上（好ましくは、1～4個）の置換基で置換されてもよいフェニル基若しくは $C_{7-10}$ アラルキル基であり）、 $Z^3$
- 15 及び $Z^6$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子；水酸基；及び
- 20
- 25

C<sub>1-6</sub>アルコキシ基からなる群から選択される1個以上（好ましくは、1～4個）の置換基で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、カルボキシ基又はC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基である）]で表されるピラゾール基である、上記化合物若しくはその製薬学的に許容

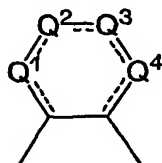
5 される塩又はそれらの水和物を提供する。

本発明の他の態様によると、

式



で表される部分が、



10

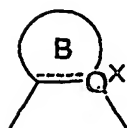
[式中、Q<sup>1</sup>～Q<sup>4</sup>において、いずれか1つがNであり、その他が独立して、-C-Z'（Z'は、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N、

15 N-ジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、C<sub>2-10</sub>アシルアミノ基、C<sub>2-10</sub>アシル基又はハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基である）である]

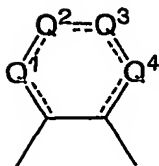
で表されるピリジル基である、上記化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を提供する。

20 本発明の他の態様によると、

式



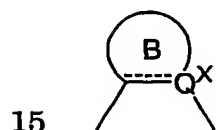
で表される部分が、



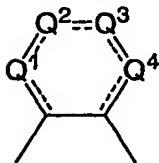
[式中、 $Q^1$ 及び $Q^3$ がNであるとき、 $Q^2$ 及び $Q^4$ は、独立して、 $-C-Z^8$ であるか、又は $Q^2$ 及び $Q^4$ がNであるとき、 $Q^1$ 及び $Q^3$ が独立して、 $-C-Z^9$ である

- 5 ( $Z^8$ 及び $Z^9$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、N、N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-10}$ アシルアミノ基、 $C_{2-10}$ アシル基又はハロゲン原子で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基である) ]
- 10 で表されるピリミジル基である、上記化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を提供する。

本発明の他の態様によると、  
式



で表される部分が、



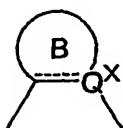
- 20 [式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、 $Q^1$ 及び $Q^2$ 、 $Q^2$ 及び $Q^3$ 、又は $Q^3$ 及び $Q^4$ がNであり、その他が $-C-Z^{10}$  ( $Z^{10}$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、N、N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-10}$ アシルアミノ基、 $C_{2-10}$ アシル基又はハロゲン原子で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロア

ルキル基である) である]

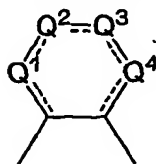
で表されるピリダジニル基である、上記化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を提供する。

5 本発明の他の態様によると、

式



で表される部分が、



10

[式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、 $Q^1$ 及び $Q^4$ がNであり、その他が $-C-Z^{11}$  ( $Z^{11}$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、N, N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-10}$ アシルアミノ基、 $C_{2-10}$ アシル基又はハロゲン原子で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基である) である]

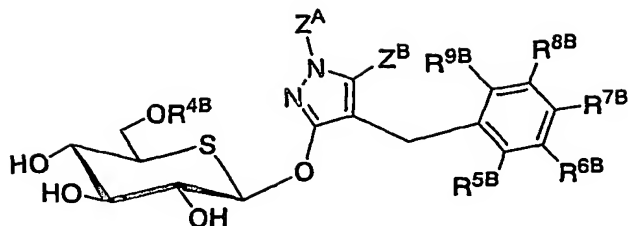
15

で表されるピラジニル基である、上記化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を提供する。

本発明の他の態様によると、

20

下記式で表される5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド化合物 又はその製薬学的に許容される塩を提供する。



(式中、 $Z^A$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ベンジル基、 $C_{2-10}$ アシル基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基であり、 $Z^B$ は $C_{1-6}$ アルキル基又はハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^{5B} \sim R^{9B}$ は同一でも若しくは異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基又は $C_{1-6}$ アルキルチオ基であり、 $R^{4B}$ は水素原子、 $C_{2-10}$ アシル基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基である。)

本発明の他の態様によると、上記いずれかの5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド化合物 若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬を提供する。

本発明の他の態様によると、ナトリウム依存性グルコース供輸送体2の活性阻害剤である上記医薬を提供する。

本発明の他の態様によると、糖尿病、糖尿病関連疾患又は糖尿病性合併症の予防又は治療薬である上記医薬を提供する。

本発明の他の態様によると、上記いずれかの5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物、並びに PPAR $\gamma$ アゴニスト；PPAR $\alpha/\gamma$ アゴニスト；PPAR $\delta$ アゴニスト；及び PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ アゴニストからなる群から選択されるインスリン感受性増強薬、グリコシダーゼ阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤及びジペプチジ



ルペプチダーゼ IV 阻害薬からなる群より選択される少なくとも 1 種類の薬剤を組み合わせる医薬を提供する。

5 本発明の他の態様によると、上記いずれかの 5-チオ-β-D-グルコピラノシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物、並びにヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、スクアレン合成酵素阻害薬、アシルコエンザイム A: コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、低比重リポタンパク受容体促進薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害剤及び食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種類の薬剤を組み合わせる医薬を提供する。

本発明において使用される用語が以下に定義される（定義中、「C<sub>x-y</sub>」とは、その後続く基が x-y 個の炭素原子を有することを示す）。

15 「ヘテロアリール基」とは、O、S 及び N から選択された 1 つ以上のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基であり、その環系に 5~10 原子を有する前記芳香族複素環基が好ましい。例えば、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、イミダゾリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ピロリル基、(1, 2, 3)-及び(1, 2, 4)-トリアゾリル基、テトラゾリル、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、ピラニル基、オキサジアゾリル基、フラザニル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズトリアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾ[b]チオフェニル基、ベンゾチアジアゾリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シノリニル基等が挙げられる。

25 また、「ヘテロアリール基」には、芳香族複素環基が部分的に飽和された、単環を有する縮合環も含まれる。例えば、2, 3-ジヒドロ-1H-インドリル基、2, 3-ジヒドロ-1H-インダゾリル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズトリアゾリル基、2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾオキサゾリル基、2, 3-ジヒ

ドロー 1H-ベンゾチアゾリル基、ベンゾ[1, 3]オキサチオリル基、ベンゾ[1, 3]ジオキサリル基、2H-クロメニル基等が挙げられる。

部分的に飽和された縮合複素環は、=O で置換されることができる。その例としては、2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-1H-インドリル基、3-オキソ-1,

- 5 2-ジヒドロ-1H-インダゾリル基、2-オキソ-3H-ベンゾオキサゾリル基、2-オキソ-3H-ベンゾチアゾリル基、2-オキソ-ベンゾ[1, 3]オキサチオリル基、2-オキソ-ベンゾ[1, 3]ジオキサリル基、2-オキソ-クロメニル基等が挙げられる。

- B 部分における置換されてもよい「任意の置換基」は、例えば、=O；ハロゲン原子；水酸基； $-^+NH_3$ ； $-^+N(CH_3)_3$ ； $-BH_3^-$ ； $-O^-$ ；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択される 1 個以上（例えば、1～6 個、好ましくは、1～4 個）の置換基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基；  
 10  $-(CH_2)_m-Q$

- {式中、m は、0～4 の整数（好ましくは m は 0 である）であり、Q は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシル基；スルホン酸基；ハロゲン原子で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基； $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルコキシ基； $C_{2-10}$  アシルオキシ基； $C_{2-10}$  アシル基； $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$  アルキルチオ基； $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基； $-NHC(=O)H$ ； $C_{2-10}$  アシルアミノ基； $C_{1-6}$  アルキルスルホニル  
 15 アミノ基； $C_{1-6}$  アルキルアミノ基；N,N-ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ基；カルバモイル基；N- ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノカルボニル基；若しくは N,N-ジ ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノカルボニル基である}；及び

- 1～4 個の置換基で置換されてもよい、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基； $C_{3-7}$  シクロアルキルオキシ基；アリール基； $C_{7-10}$  アラルキル基；アリールオキシ基； $C_{7-10}$  アラルキルオキシ基； $C_{7-10}$  アラルキルアミノ基；ヘテロアリール基若しくは  
 25 4～6 員ヘテロシクロアルキル基（ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、 $C_{2-10}$  アシル基、 $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、 $C_{2-10}$  ア

シルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $N,N$ -ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $N$ - ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノカルボニル基及び  $N,N$ -ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノカルボニル基からなる群から選択される (好ましくは、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基及び  $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される)) が挙げられる。

「 $C_{1-6}$ アルコキシ  $C_{2-10}$ アシル基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の  $C_{1-6}$ アルコキシ基と  $C_{2-10}$ アシル基との複合した形態を有している。好ましくは、 $C_{1-6}$ アルコキシ  $C_{2-6}$ アルカノイル基が挙げられる。

「 $C_{1-6}$ アルコキシ  $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の  $C_{1-6}$ アルコキシ基と  $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基との複合した形態を有している。

「 $C_{2-10}$ アシル基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素原子数 2 - 10 の脂肪族アシル基 (好ましくは、 $C_{2-6}$ アルカノイル基である) 及び芳香族アシル基を意味し、例えばアセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、ブチリル基、イソブチリル基、パレリル基、ベンゾイル基等が挙げられ、このうちアセチル基が好ましい。

「 $C_{7-10}$ アラルキル基」とは、炭素原子数 7 - 10 のアリールアルキル基をいい、例えば、ベンジル基、フェニルエチル基が挙げられる。

「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」は、炭素原子を 1 - 6 個有する直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を意味し、 $C_{1-4}$ アルコキシ基が好ましい。 $C_{1-4}$ アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、 $n$ -ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基などが挙げられる。

「 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の  $C_{1-5}$ アルコキシ基とカルボニル基との複合した形態を有しており、好ましくは、 $C_{2-5}$ アルコキシカルボニル基であり、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等が挙げられ、このうちメトキシカルボニル基が好ましい。

「 $C_{1-6}$ アルキル基」とは、炭素原子を 1 - 6 個有する直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピ

ル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*tert*-アミル基、3-メチルブチル基、ネオペンチル基などが挙げられる。

「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子などが  
5 挙げられる。

「ハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基」は、その基上の水素原子が1個以上（例えば、1～6個、好ましくは、1～4個）のハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）によって置換された $C_{1-6}$ アルキル基を示す。例えば、トリフルオロメチル基、1,1,1-トリフルオロエチル基、1,1,1-トリフルオロプロピル基、1,1,1-トリフルオロブチル基、1,3-ジフルオロプロプ-2-イル基などが挙げられる。中でも、トリフルオロメチル基、1,1,1-トリフルオ  
10 ロエチル基が好ましい。

「水酸基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基」は、その基上の水素原子が1個以上（例えば、1～6個、好ましくは、1～4個）の水酸基によって置換されたアル  
15 キル基を示し、好ましくは、1個の水酸基によって置換された $C_{1-6}$ アルキル基であるヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル基、より好ましくは、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル基である。例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基（1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル基など）、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基などが挙げられる。

「ハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基」は、その基上の水素原子が1個以上（例えば、1～6個、好ましくは、1～4個）のハロゲン原子によって置換されたアルコキシ基を示す。例えば、トリフルオロメトキシ基、1,1,1-トリフルオロエトキシ基、1,1,1-トリフルオロプロポキシ基、1,1,1-トリフルオロブトキシ基などが挙げられる。中でも、トリフルオロメトキシ基、1,  
20 1,1-トリフルオロエトキシ基などが好ましい。

「 $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基」は、例えば、メトキシメトキシ基などが挙げられる。

「 $C_{2-10}$ アシルオキシ基」とは、 $C_{2-10}$ アシル基と-O-が複合した形態を有しており、好ましくは、 $C_{2-6}$ アルカノイルオキシ基（例えば、アセチルオキ

シ基)、ベンゾイルオキシ基である。

「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」は、炭素原子を1-6個有する直鎖状又は分枝状のアルキル基と1個のチオ基(-S-)が複合した形態を有しており、 $C_{1-4}$ アルキルチオ基が好ましい。 $C_{1-6}$ アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などが挙げられる。

「 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基」は $C_{1-6}$ アルキル基とスルフィニル基(-SO-)が複合した形態を有しており、メタンスルフィニル基、エタンスルフィニル基が好ましい。

「 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基」は $C_{1-6}$ アルキル基とスルホニル基(-SO<sub>2</sub>-)が複合した形態を有しており、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基が好ましい。

「 $C_{2-10}$ アシルアミノ基」は $C_{2-10}$ アシル基とアミノ基が複合した形態を有しており、アセチルアミノ基が好ましい。

「 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基」は、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基とアミノ基が複合した形態を有している。例えば、メタンスルホニルアミノ基やエタンスルホニルアミノ基などが挙げられる。

「 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基」は、 $C_{1-6}$ アルキル基とアミノ基が複合した形態を有している。例えば、メチルアミノ基やエチルアミノ基などが挙げられる。

「N, N-ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基」は、2個の $C_{1-6}$ アルキル基とアミノ基が複合した形態を有している。例えば、ジメチルアミノ基やジエチルアミノ基などが挙げられる。

「N-( $C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基」は、N-( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基とカルボニル基との複合した形態を有しており、好ましくは、N-( $C_{1-4}$ アルキル)アミノカルボニル基であり、N-メチルアミノカルボニル基などが挙げられる。

「N, N-ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基」は、N, N-ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基とカルボニル基との複合した形態を有しており、好ましくは、N, N-ジ( $C_{1-4}$ アルキル)アミノカルボニル基であり、N, N-ジメチルアミノカルボニル基などが挙げられる。

—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—Q及び—(CH<sub>2</sub>)<sub>m'</sub>—Q'において、m及びm'が1以上の整数である場合の例を以下にあげる。

Q及びQ'がC<sub>1-6</sub>アルコキシ基である場合は、メトキシメチル基などが挙げられる。

5 Q及びQ'がアミノ基である場合は、アミノメチル基などが挙げられる。

Q及びQ'がC<sub>2-10</sub>アシルオキシ基である場合は、アセチルオキシメチル基、ベンゾイルオキシエチル基などが挙げられる。

Q及びQ'がC<sub>2-10</sub>アシルアミノ基である場合は、アセチルアミノメチル基などが挙げられる。

10 Q及びQ'がN, N-ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基である場合は、N, N-ジメチルアミノメチル基などが挙げられる。

「C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基」は、炭素原子を3-7個有する環状アルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。中でも、シクロプロピル基、シクロブチル基が好ましい。

「ハロゲン原子で置換されたC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基」は、その基上の水素原子が1個以上（例えば、1-6個、好ましくは、1-4個）のハロゲン原子（好ましくは、フッ素原子）によって置換されたC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基を示す。

20 「C<sub>3-7</sub>シクロアルキルオキシ基」とは、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基と—O—が複合した形態を有しており、シクロプロピルオキシ基、シクロペンチルオキシ基が挙げられる。

「アリール基」とは、フェニル基、ナフチル基（1-ナフチル基、2-ナフチル基を含む）があげられ、好ましくはフェニル基を示す。

25 「アリールオキシ基」とは、アリール基と—O—が複合した形態を有しており、例えば、フェノキシ基、ナフトキシ基が挙げられる。

「C<sub>7-10</sub>アラルキルオキシ基」は、C<sub>7-10</sub>アラルキル基と—O—が複合した形態を有しており、例えば、ベンジルオキシ基、フェニルエチルオキシ基が挙げられる。

「C<sub>7-10</sub>アラルキルアミノ基」は、C<sub>7-10</sub>アラルキル基と—NH—が複合し

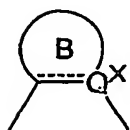
た形態を有しており、例えば、ベンジルアミノ基、フェニルエチルアミノ基が挙げられる。

「4～6員ヘテロシクロアルキル基」とは、環内に少なくとも1個のヘテロ原子（酸素原子、窒素原子又は硫黄原子）を含有する4～6員ヘテロシクロアルキル基をいい、例えば、環内に一つ以上の窒素原子を有し、また一つ以上の酸素原子、硫黄原子が存在してもよい環状アミノ基などが挙げられる。例えば、モルホリノ基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、1-ピロリジニル基などが挙げられる。

置換されたヘテロシクロアルキル基の例としては、 $C_{1-6}$ アルキル基で置換されたヘテロシクロアルキル基があげられる。

また、「製薬学的に許容される塩」とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩であり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ぎ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクチン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N-アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などを挙げることができる。

25 本発明化合物の代表的な態様を以下にあげる。



は、好ましくは、置換されてもよい5または6員の芳香族複素環基であり、より

好ましくは、置換されてもよい環構成原子として窒素を有する芳香族複素環基である。「環構成原子として窒素を有する芳香族複素環基」の例としては、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、(1, 2, 3) - 及び (1, 2, 4) - トリアゾリル基、(1, 2, 3) - 及び (1, 2, 4) - トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基が挙げられる。

$X_A$  の好ましい例は、 $-(CH_2)_n-$  及び  $-CO(CH_2)_n-$  ( $n$  は 0 - 3 の整数である) であり、より好ましくは、 $-CH_2-$  及び  $-CO-$  であり、さらに好ましくは、 $-CH_2-$  である。

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  の好ましい例は、同一又は異なって、水素原子；ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子および水酸基からなる群から選択される 1 個以上（例えば、1 ~ 6 個、好ましくは、1 ~ 4 個）で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基；

$-(CH_2)_{m'}-Q'$

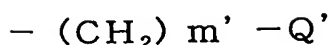
{式中、 $m'$  は、0 ~ 4 の整数（より好ましくは、 $m'$  は 0 である）であり、 $Q'$  は、カルボキシ基； $C_{2-10}$  アシルオキシ基； $C_{2-10}$  アシル基； $C_{2-6}$  アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$  アルキルチオ基； $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基}；又は

1 - 4 個の置換基で置換されてもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキル基； $C_{3-7}$  シクロアルキルオキシ基；アリール基； $C_{7-10}$  アラルキル基；アリールオキシ基； $C_{7-10}$  アラルキルオキシ基若しくはヘテロアリール基（ここで置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基及び  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選択される）である。

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  及び  $R^9$  のより好ましい例は、

水素原子；ハロゲン原子；ハロゲン原子および水酸基からなる群から選択される 1 個以上（例えば、1 ~ 6 個、好ましくは、1 ~ 4 個）の置換基で置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基；





{式中、 $m'$  は、0～4の整数（より好ましくは、 $m'$  は0である）であり、  
 $\text{Q}'$  は、カルボキシ基； $\text{C}_{2-10}$ アシルオキシ基； $\text{C}_{2-10}$ アシル基； $\text{C}_{2-6}$ アル  
 コキシカルボニル基； $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基； $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルホニル基}；又は

ハロゲン原子、水酸基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基及び $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基からなる群か  
 ら選択される1～4個の置換基で置換されてもよい、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル基、  
 $\text{C}_{7-10}$ アラルキルオキシ基若しくはヘテロアリール基である。

さらに好ましくは、 $\text{R}^7$ のみが上記の好ましい例又はより好ましい例から選択  
 される置換基であり、他の $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^9$ は、水素原子；ハロゲン原子；  
 又は1個以上（例えば、1～6個、好ましくは、1～4個）のハロゲン原子で置  
 換されてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基または $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基である。

以下にあげるいずれかの具体的な化合物が好ましい。

- 4'-(4'-エチルベンジル)-1'-イソプロピル-5'-メチル-1'  
 15 H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物1)  
 4'-(4'-エチルベンジル)-5'-メチル-1' H-ピラゾール-3'  
 -イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物2)  
 4'-[(3'-フルオロ-4'-メチルフェニル)メチル]-5'-メチル-  
 1' H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物  
 20 3)  
 4'-[(3'-フルオロ-4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル  
 -1' H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化  
 合物4)  
 4'-[(4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル-1' H-ピラゾ  
 25 ール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物5)  
 4'-[(2'-フルオロ-4'-メトキシフェニル)メチル]-5'-メチル  
 -1' H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化  
 合物6)  
 1'-アセチル-4'-[(3'-フルオロ-4'-メチルフェニル)メチル]

－5'－メチル－ピラゾール－3'－イル 5－チオ－β－D－グルコピラノシド(化合物7)

1'－エトキシカルボニル－4'－[(4'－メトキシフェニル)メチル]－5'－メチル－ピラゾール－3'－イル 6－O－エトキシカルボニル－5－チオ－β－D－グルコピラノシド(化合物8)

4'－(4'－メチルチオベンジル)－5'－メチル－1' H－ピラゾール－3'－イル 5－チオ－β－D－グルコピラノシド(化合物9)

4'－(4'－メタンスルホニルベンジル)－5'－メチル－1' H－ピラゾール－3'－イル 5－チオ－β－D－グルコピラノシド(化合物10)

10 1'－エトキシカルボニル－4'－[(4'－エチルフェニル)メチル]－5'－メチル－ピラゾール－3'－イル 6－O－エトキシカルボニル－5－チオ－β－D－グルコピラノシド(化合物11)

4'－(4'－シクロプロピルベンジル)－5'－メチル－1' H－ピラゾール－3'－イル 5－チオ－β－D－グルコピラノシド(化合物12)

15 4'－(4'－エチルベンジル)－1'－イソプロピル－5'－トリフルオロメチル－1' H－ピラゾール－3'－イル 5－チオ－β－D－グルコピラノシド(化合物13)

20 1'－シクロブチル－4'－(4'－エチルベンジル)－5'－トリフルオロメチル－1' H－ピラゾール－3'－イル 5－チオ－β－D－グルコピラノシド(化合物14)

4'－(4'－エチルベンジル)－1'－(1', 3'－ジフルオロ－2'－プロピル)－5'－トリフルオロメチル－1' H－ピラゾール－3'－イル 5－チオ－β－D－グルコピラノシド(化合物15)

25 1'－ベンジル－4'－(4'－エチルベンジル)－5'－トリフルオロメチル－1' H－ピラゾール－3'－イル 5－チオ－β－D－グルコピラノシド(化合物16)

4'－(4'－エチルベンジル)－5'－イソプロピル－1' H－ピラゾール－3'－イル 5－チオ－β－D－グルコピラノシド(化合物17)

4'－[(2'－ベンジルオキシフェニル)メチル]－5'－イソプロピル－

1' H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物 18)

1' -(4'-メチルフェニル)-4'-(4'-エチルベンジル)-5'-メチル-1' H-ピラゾール-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド  
5 (化合物19)

4'-(4'-エチルベンジル)ピリジン-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物20)

3'-(4'-エチルベンジル)ピリジン-2'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物21)

10 2'-(4'-エチルベンジル)ピリジン-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物22)

3'-(4'-エチルベンジル)-1' H-ピラジン-2'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物23)

15 5'-(エチルベンジル)-2',6'-ジメチル-3' H-ピリミジン-4'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物24)

3'-(4'-エチルベンジル)-4',6'-ジメチルピリジン-2'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物25)

3'-(4'-エチルベンジル)ピリジン-4'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物26)

20 4'-(4'-シクロプロピルベンジル)ピリジン-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物27)

4'-(4'-イソプロピルベンジル)ピリジン-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物28)

25 4'-(4'-メトキシベンジル)ピリジン-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物29)

4'-[4'-(1'-ヒドロキシ-1'-メチル-エチル)ベンジル]ピリジン-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物30)

4'-(4'-メトキシカルボニルベンジル)ピリジン-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド(化合物31)

4' - [4' - (2' - ヒドロキシエチル) ベンジル] ピリジン - 3' - イル  
5 - チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシド (化合物 3 2)

4' - (3' - フルオロ - 4' - メトキシベンジル) ピリジン - 3' - イル  
5 - チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシド (化合物 3 3)

5 3' - (4' - メトキシベンジル) ピリジン - 2' - イル 5 - チオ -  $\beta$  - D -  
グルコピラノシド (化合物 3 4)

4' - (2' - フルオロ - 4' - メトキシベンジル) ピリジン - 3' - イル 5  
- チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシド (化合物 3 5)

10 6' - (N - アセチルアミノ) - 3' - (4' - エチルベンジル) ピリジン - 2' -  
イル 5 - チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシド (化合物 3 6)

4' - (4' - ピラゾール - 1' - イルベンジル) ピリジン - 3' - イル 5 - チ  
オ -  $\beta$  - D - グルコピラノシド (化合物 3 7)

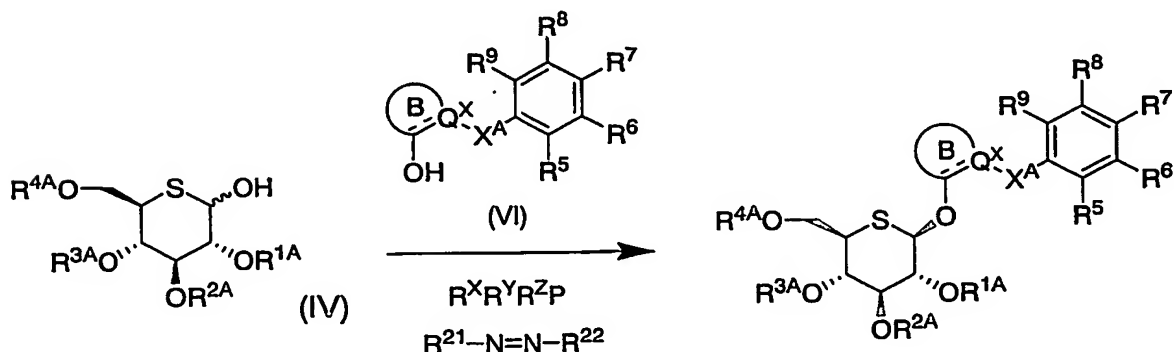
4' - (4' - エチルベンジル) - ピリダジン - 3' - イル 5 - チオ -  $\beta$  - D -  
グルコピラノシド (化合物 3 8)

15

本発明化合物の製造方法を以下に説明する。

下記スキームにより、式 (IV) の 5 - チオ - D - グルコピラノシド化合物と  
式 (VI) のヘテロアリールアルコールとを、 $PR^XR^YR^Z$  で示されるホスフィ  
ン類及び  $R^{21}-N=N-R^{22}$  で示されるアゾ試薬を用いる光延反応 (Org.

20 Reactions, 第 42 巻, 第 335 項) 条件下で反応させることによってヘテロアリー  
ル 5 - チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシド化合物 を製造することができる。



さらに、必要に応じて糖水酸基等の保護基の脱保護を行うか、あるいは必要に

応じてプロドラッグ化を行い本発明化合物を製造することができる。

「ヘテロアリールアルコール」とは、ヘテロアリールにOH基が置換された化合物であり、ケト-エノール互変異性体のケト型も包含する。

5

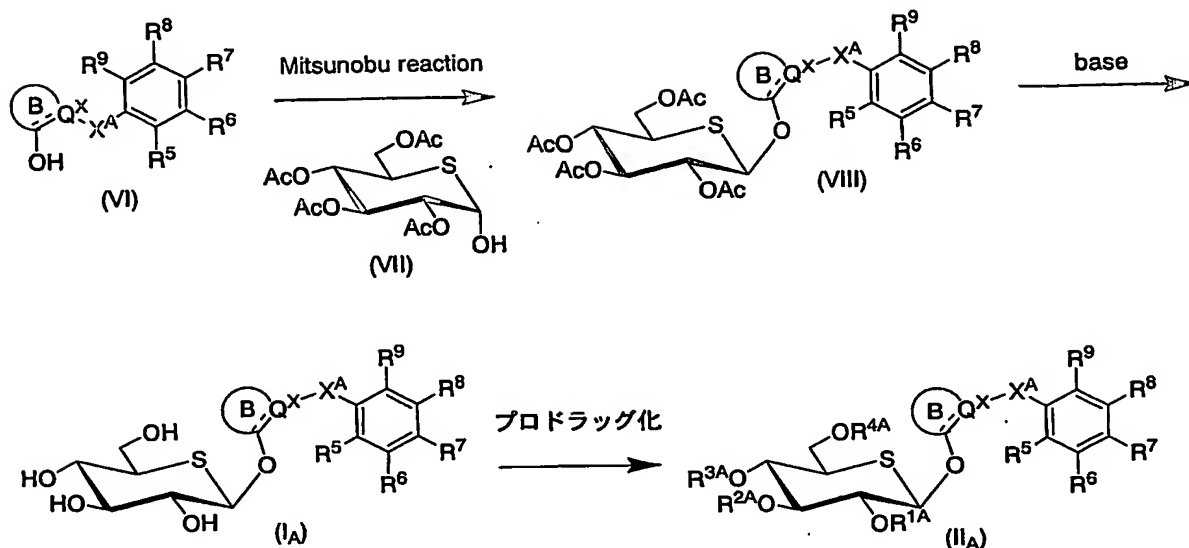
「 $PR^X R^Y R^Z$ で示されるホスフィン類」において、 $R^X \sim R^Z$ は同一又は異な  
って、 $C_{1-6}$ アルキル基で置換されてもよいフェニル基（例えば、フェニル基、  
トリル基）、ピリジル基、 $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル基、 $n$ -ブチル基、  
10  $t$ -ブチル基を示す）である。ホスフィン類の好ましい例としては、トリフェニ  
ルホスフィン、トリ- $n$ -ブチルホスフィン、トリ- $t$ -ブチルホスフィン、トリ  
トリルホスフィンやジフェニル-2-ピリジルホスフィン等が挙げられる。中  
でもトリフェニルホスフィン、ジフェニル-2-ピリジルホスフィンが好ましく、  
トリフェニルホスフィンがより好ましい。

「 $R^{21}-N=N-R^{22}$ で示されるアゾ試薬」において、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ は同一又  
15 は異なっており、 $C_{2-5}$ アルコキシカルボニル基、 $N,N$ -ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノカルボ  
ニル基、又はピペリジノカルボニル基を示す。アゾ試薬の好ましい例としては、  
ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートやジ  
- $tert$ -ブチルアゾジカルボキシレート、1,1'-アゾビス( $N,N$ -ジメチルホル  
ムアミド)や1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン等を用いることができる。  
20 中でも、ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD)、ジイソプロピルアゾジカルボ  
キシレートなどが挙げられる。

反応に用いる溶媒はテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレ  
ン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、 $N$ ,  
 $N$ -ジメチルホルムアミド等であり、好ましくはテトラヒドロフラン、トルエン  
25 であり、より好ましくはトルエンである。

反応温度は-20℃から室温が好ましい。

本発明化合物の製造方法の具体例を以下に示す。



式(VI)のヘテロアリールアルコールと糖水酸基を保護基(例えば、アセチル基等のアシル基)で保護した5-チオグルコース(VII)とを上述した条件の光延反応によって、5-チオ-β-D-グルコシド化合物(VIII)を選択的に製造することができる。その後、化合物(VIII)の糖水酸基等の保護基(例えば、アセチル基等のアシル基)を除去する又は以下に説明するように反応収率をあげるために導入した置換基を除去する若しくは他の置換基に変換することによって、化合物(I<sub>A</sub>)を得、その後、任意にプロドラッグ化することによって、化合物(II<sub>A</sub>)を得ることができる。

- 10 保護基の除去は、水酸基の保護基の場合、例えば以下のような条件を用いておこなうことができる。水酸基の保護基がアシル基である場合には、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン等の塩基を用いることができる。また、保護基がアセタール基である場合には、塩酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸1水和物等
- 15 を用いることができる。また、保護基がシリル基である場合には、n-Bu<sub>4</sub>NF、フッ化水素-ピリジン等を用いることができる。保護基がアラルキル基である場合には、Pd 活性炭-水素等を用いることができる。

上記保護基の除去反応に適当な溶媒はメタノール、エタノール、含水メタノール等である。

プロドラッグ化は、適当な溶媒(コリジン、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド等)中にて、酸無水物、クロロギ酸エステルなどの試薬を用いて、グリコシドの水酸基及びヘテロアリアル基(例えば、ピラゾールの場合、1位の窒素)のプロドラッグ化を行い、本発明化合物(I I<sub>A</sub>)(ここで、R<sup>1A-4A</sup>はプロドラッグを構成する基を示す)を製造することができる。

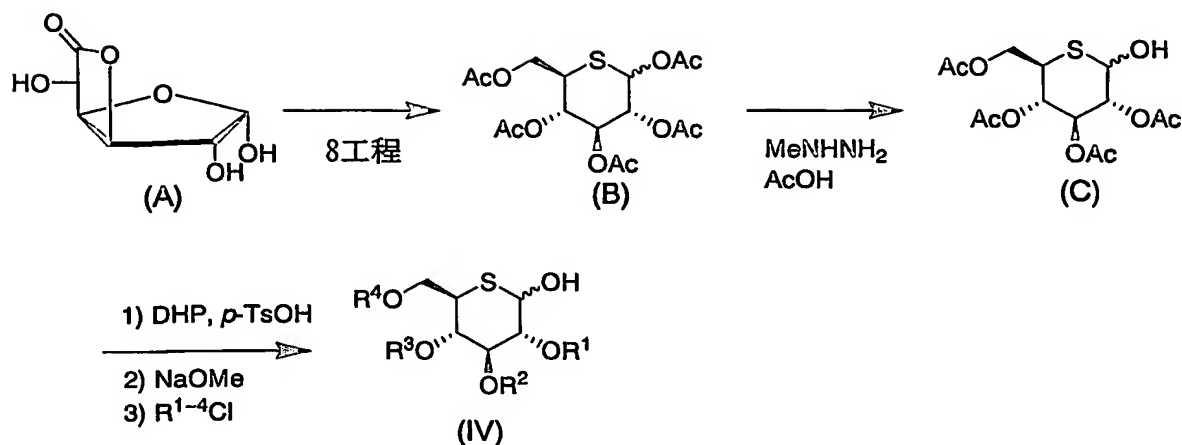
「プロドラッグを構成する基」とは、C<sub>2-10</sub>アシル基(例えば、C<sub>2-8</sub>アルカノイル基(好ましくはC<sub>2-6</sub>アルカノイル基)又はベンゾイル基)、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>2-10</sub>アシル基(好ましくは、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>2-6</sub>アルカノイル基)、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基等のプロドラッグとして一般的に利用できる水酸基又は窒素の保護基を挙げることができる。

また、反応条件を調節することによって、-R<sup>4A</sup>のみがプロドラッグを構成する基とすることができる。この場合、R<sup>4A</sup>としては、C<sub>2-6</sub>アルカノイル基、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基などがあげられる。

ピラゾリルの環を形成するN原子上への置換基の導入は、ピラゾリル 5-チオ-β-D-グルコシドに、Z<sup>1</sup>J (Z<sup>1</sup>は水素原子以外の前記の意味である。Jは、ハロゲン原子、メシルオキシ基又はトシルオキシ基である。)を反応させて、ピラゾール環の環を構成するN-Hの水素をZ<sup>1</sup>で置換することによって行うことができる。この反応の好ましい溶媒はテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等である。この時用いる塩基はトリエチルアミン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、tert-ブトキシカリウム等が好ましく、反応温度は0℃~室温、好ましくは室温にて2~24時間反応する。

本反応に用いる出発原料は、市販品を用いても、又は下記のように合成してもよい。

5-チオ-D-グルコピラノース(IV)は、例えば以下のようにして製造することができる。



ペンター-O-アセテート化合物 (B) (Tetrahedron Lett., 第 22 巻, 5061 項, 1981 年, J. Org. Chem., 第 31 巻, 1514 項, 1966 年) は D-グルコフラノ-3, 6-ラクトン (A) から 8 工程で合成することができる。

- 5 次に、化合物 (B) を適当な溶媒 (DMF、THF、メタノール、エタノール等) 中でヒドラジンアセテート (Tetrahedron, Lett., 第 33 巻, 7675 項, 1992 年)、又はベンジルアミン、好ましくはメチルヒドラジンと酢酸の 1 : 1 混合物と作用させ、選択的に 1 位アセチル基を脱保護し化合物 (C) を製造することができる。

反応温度は室温から 80℃で、反応時間は 20 分から 24 時間である。

- 10 また、化合物 (C) の 1 位水酸基を保護した (例えば、テトラヒドロピラニル基で保護) 後に、アセチル基を除去し、例えば  $C_{2-6}$  アルカノイルクロリド又はベンゾイルクロリドを塩基性条件にて作用させる場合には、5-チオ-D-グルコピラノース化合物 (IV) の中で、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  が同一又は異なつて、 $C_{2-6}$  アルカノイル基又はベンゾイル基である化合物に誘導することができる (Chem. Lett., 626 項, 2002 年)。
- 15

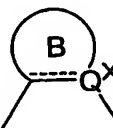
アグリコンに相当する、式 (VI) のヘテロアリアルアルコールは、次の文献を参考に合成することができる：国際特許公開 W00116147、W00268439、W00253573、W00268440、W00288157、W00298893、W00236602、W00300712、W00320737。

- 20 グルコシル化されるヘテロアリアルアルコールに電子求引基が置換された化合物またはヘテロアリアルアルコールのアルコール酸性度が高い化合物を用いるこ



とによって、高い収率でグルコシル化反応を行うことができる。

これは、ヘテロアリールアルコールのアルコール酸性度が、本発明のグルコシル化反応の収率に影響しているからである。



具体的には、ヘテロアリールアルコールの部分が1～4個の電子求引

- 5 基で置換されたヘテロアリール基があげられる。高い収率で反応を行うためには、酸性度の指標となるヘテロアリールアルコールの  $pK_a$  (25℃、1気圧) が約11以下であることが好ましく、ヘテロアリールアルコールの  $pK_a$  が約9以下であることがより好ましい。

- 10 ヘテロアリールアルコールのアルコール酸性度が高い化合物とは、例えば、オキサゾール、チアゾール、チアジアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール等の酸素原子または硫黄原子1個と窒素原子1個以上を含むヘテロ環が挙げられる。

- 15 ここで、「電子求引基」とは、水素原子と比べて、結合原子側から電子を引きつけやすい置換基をいい、誘起効果やメソメリー効果（又は共鳴効果）などの置換基効果の総和として電子を引きつけることを意味している。電子求引基は、ヘテロアリールアルコールの  $pK_a$  を約11以下とするような基が好ましく、 $pK_a$  を約9以下とするような基がより好ましい。

- 20 電子求引基として代表的なものは、 $=O$ 、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、スルホン酸基、 $-^+NH_3$ 、 $-^+N(CH_3)_3$ 、 $-BH_3^-$ 、 $-O^-$ 、ハロゲン原子（好ましくはフッ素原子、塩素原子）で置換された $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、 $-CF_3$ 、 $-C(CH_2CH_2F)_2$ 、 $-CCl_3$ ）、 $C_{2-10}$ アシル基（例えば、 $-COCH_3$ 、 $-COPh$  (Ph: フェニル基を意味する)) 又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基（例えば、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2C_2H_5$ ）、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基（例えば、 $-SO_2CH_3$ ）及びハロゲン原子が挙げられる。

- 25 好ましい電子求引基の種類及び置換位置は置換されるヘテロアリール基によって任意に選択される。

例えば、ピラゾール基の場合、環を構成するN原子上に置換基が置換される場

合には、 $C_{2-10}$ アシル基（例えば、 $-COCH_3$ 、 $-COPh$ ）、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基（例えば、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2C_2H_5$ ）などが好ましい。これらの基はグルコシル化反応後に加水分解によって容易に除去できるので、N無置換ピラゾール基を有する化合物を高収率に得るために導入する置換基として好都合である。

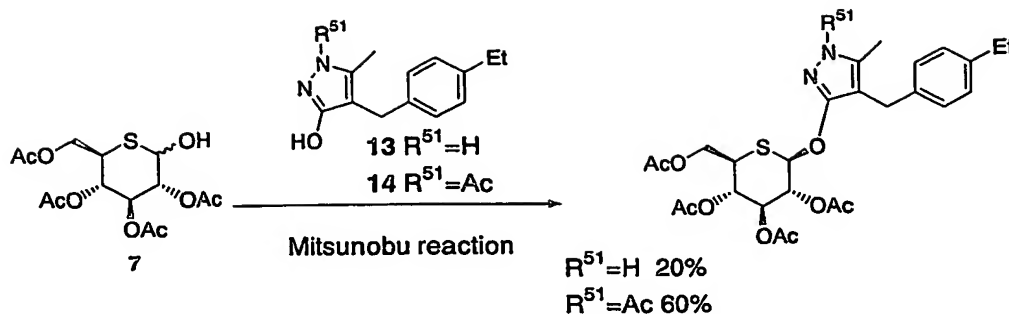
- 5     ピリジル基の場合には、環を構成するN原子上に $-BH_3^-$ 、 $-O^-$ などを導入してピリジニウム塩を形成することも、上記と同様な理由によりピリジル基を有する化合物を高収率に得るために好都合である。

- また、ヘテロアリールアルコールが部分的に飽和された縮合複素環（例えば、  
2-オキソ-1, 3-ジヒドロ-1H-インドリル基、3-オキソ-1, 2-ジ  
10    ヒドロ-1H-インダゾリル基、2-オキソ-3H-ベンゾオキサゾリル基、2-  
オキソ-3H-ベンゾチアゾリル基、2-オキソ-ベンゾ[1, 3]オキサチオリル基、  
2-オキソ-ベンゾ[1, 3]ジオキサリル基、2-オキソクロメニル基等）の場合、 $=O$ で置換されると高収率でグリコシル化することができる。

- グルコシル化されるヘテロアリール基に電子求引基を導入し、グルコシル化反  
15    応を行い、その後、接触水素添加、加水分解、脱炭酸などによって電子求引基を  
除去するか又は当業者に周知の方法（例えば、還元）を用いて他の置換基に変換  
することによって目的のヘテロアリール 5-チオ-β-D-アルドヘキソピラ  
ノシド化合物 を高収率に得ることができる。

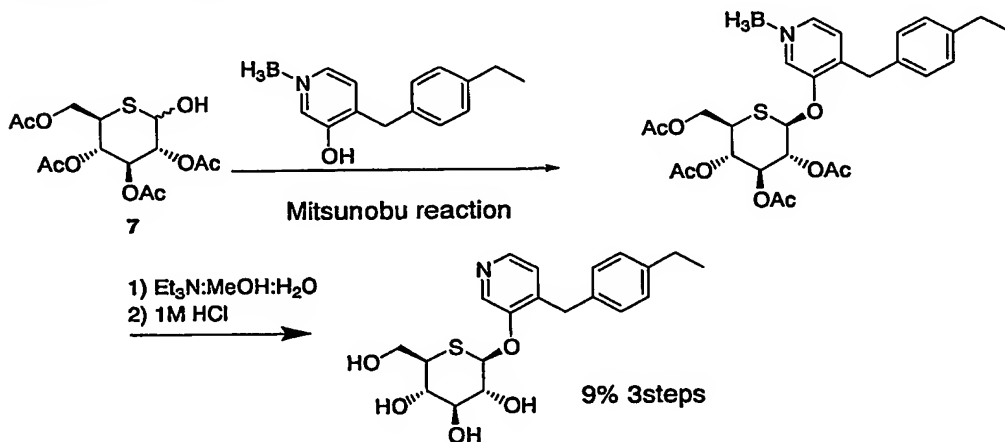
- 例えば、ピラゾールの環を構成するN原子上にアセチル基等の電子吸引基を導  
20    入した原料を用いて、高収率にグルコシル化反応を行うことができる。その後、  
アセチル基等を加水分解することで、N無置換のピラゾリル 5-チオ-β-D-  
グルコピラノシド化合物をより効率よく製造することができる。

- 具体的には、1, 2-ジヒドロ-4-(4-エチルペンジル)-5-メチル-3  
H-ピラゾール-3-オン（13）の代わりにそのN-アセチル化合物（14）  
25    を用いると、グルコシル化反応の収率が3倍に向上した。



また、ピリジン環を構成するN原子上に $-BH_3^-$ を導入した原料を用いて、グルコシル化反応を行うと副反応を抑えることができる。その後、 $-BH_3^-$ を加水分解することで、ピリジル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド化合物を効率よく製造することができる。

具体的には、4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシピリジニウムボランを用いると、光延反応時に起こる糖のアシル転移等の副反応が抑えられることを確認している。



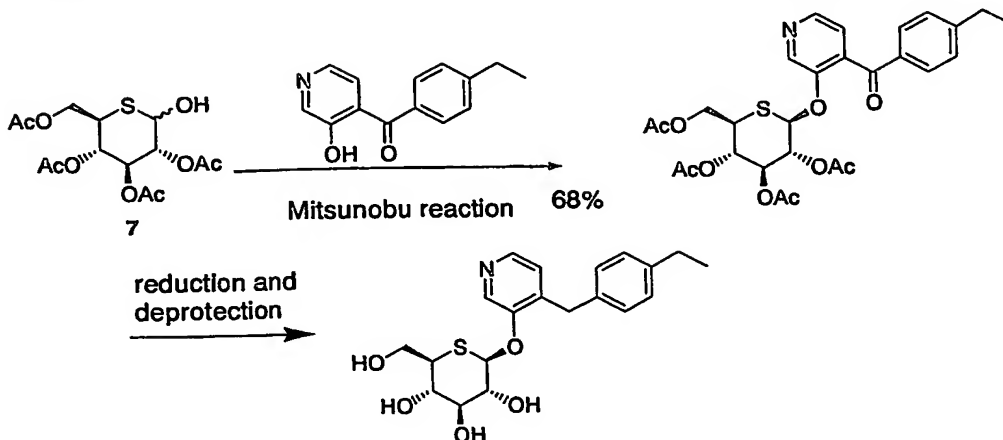
10

また、ベンゾイル基を有するヘテロアリールアルコールを原料に用いて、高収率にグルコシル化反応を行うことができる。その後、ベンゾイル基をベンジル基に変換することにより、より効率よくベンジル置換ヘテロアリール 5-チオ-β-D-グルコピラノシド化合物を得ることもできる。

15

具体的には、ベンゾイル基を有するピリジン化合物を用いてグルコシル化した後に、ベンゾイル基のカルボニル部分を還元することで高収率にベンジル置換ピ

リジル 5-チオ-β-D-グルコピラノシド化合物を得ることができる。

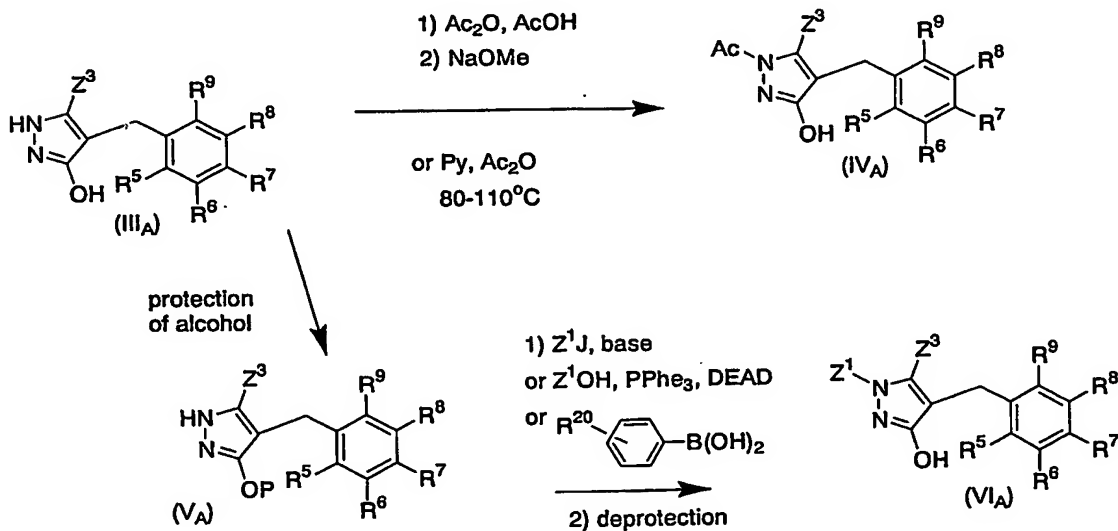


5 本発明化合物の製造方法に用いる式 (I V) の出発化合物の製造例の 1 例を以下に説明する。

#### 4-ベンジル-3-ヒドロキシピラゾール化合物

ピラゾール環を構成する N 原子上に置換基を有する化合物は、式 (I I I A) 化合物から以下のように製造することができる。

10



(式中の P はベンジル基又は tert-ブチルジメチルシリル基等の保護基を表し、

- J はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり、R<sup>20</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、C<sub>2-10</sub>アシル基、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>2-10</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N,N-ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、N-(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノカルボニル基又はN,N-ジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノカルボニル基を意味し、Z<sup>1</sup>は水素原子以外の前記の意味であり、その他の記号Z<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>~R<sup>9</sup>は前記と同じ意味を持つ。

- ピラゾール化合物(III<sub>A</sub>)はJ. Med. Chem., 第39巻, 3920項, 1996年又は国際特許W00116147号、W00253573号、W00268439号、W00268440号、W00236602号、W00288157号明細書を参考に合成することができる。

- (A) ピラゾール(III<sub>A</sub>)をN-, O-ジアシル化(上記例ではジアセチル化)(無水酢酸-酢酸、ピリジン-無水酢酸)した後に、適当な溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等)中でナトリウムメトキシド又は炭酸カリウム等を作用させ、O-アシル基(上記例ではアセチル基)を選択的に脱保護し化合物(IV<sub>A</sub>)を製造することができる。又は、ピリジン溶媒中にて無水酢酸を1当量用いることで選択的に化合物(III<sub>A</sub>)のN-アシル化(上記例ではアセチル化)を行い、化合物(IV<sub>A</sub>)を製造することができる。このときの反応温度は、80℃-110℃が好ましい。

## 20 (B)

(1) 又は、ピラゾール(III<sub>A</sub>)の水酸基を保護基P(例えば、ベンジル基、又はtert-ブチルジメチルシリル基等)で保護して化合物(V<sub>A</sub>)とする。

- (2) 次に、化合物(V<sub>A</sub>)にZ<sup>1</sup>J(Z<sup>1</sup>は水素原子以外の前記の意味である。Jは、ハロゲン原子、メシルオキシ基又はトシルオキシ基である。)を反応させて、ピラゾール環の環を構成するN-Hの水素をZ<sup>1</sup>で置換する。この反応に好ましい溶媒はテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等である。この時用いる塩基はトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、

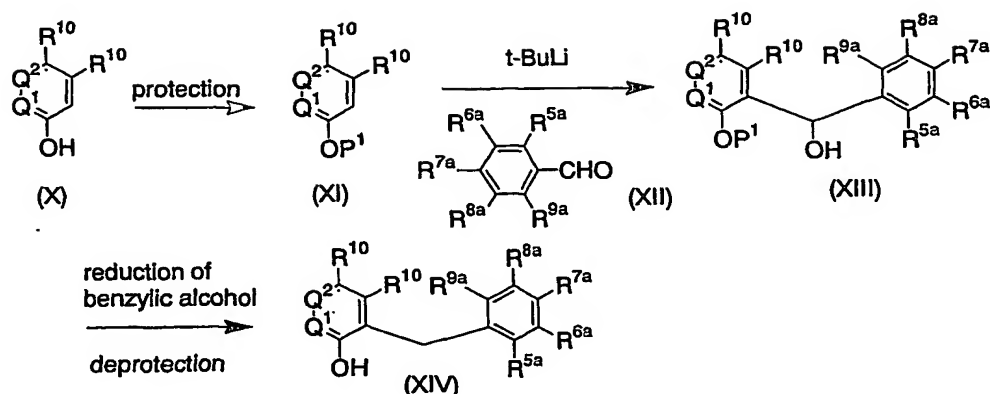
水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、tert-ブトキシカリウム等が好ましく、反応温度は0℃～室温、好ましくは室温にて2～24時間反応する。

(2') または、化合物(V<sub>A</sub>)に対応する種々のアルコール(Z<sup>1</sup>OH)を用いて、ホスフィン類とアゾ試薬の存在下で光延反応(Org. Reactions, 第42巻, 第335項)を行うことによってピラゾール環の環を構成するN-Hの水素をZ<sup>1</sup>で置換することもできる。ここでの光延反応に用いる溶媒はテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等であり、好ましくはテトラヒドロフラン、トルエンである。ホスフィン類としてトリフェニルホスフィン、トリ-n-ブチルホスフィン、トリ-t-ブチルホスフィン、トリトリルフォスフィンやジフェニル-2-ピリジルホスフィン等を用いることができる。中でもトリフェニルホスフィンが好ましい。アゾ試薬としてジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートやジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート等を用いることができる。中でも、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートが好ましい。反応温度は-20℃から室温が好ましい。

(2'') または、化合物(V<sub>A</sub>)に、フェニルボロン酸誘導体を、適当な溶媒(塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等)中でCu(OAc)<sub>2</sub>、PdCl<sub>2</sub>、Pd(OAc)<sub>2</sub>またはPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>等を触媒として用い、ピリジンおよびモレキュラーシブス4Aの存在下または非存在下にて反応させることでピラゾール環の環を構成するN-Hの水素をフェニル基で置換することもできる。

(3) つづいて保護基Pを通常の方法で脱保護し中間体(VI<sub>A</sub>)を製造することができる。

25 3-ベンジル-2-ヒドロキシピリジンまたは4-ベンジル-3-ヒドロキシピリジンおよび3-ヒドロキシピリダジン化合物



[式中、 $Q^1$ 及び $Q^2$ のいずれか1つがNであり、その他が $-C-Z^7$ であるか又は $Q^1$ 及び $Q^2$ の両方がNである ( $Z^7$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子である)、 $R^{10}$ の好ましい基は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子であり、

$R^{5a} \sim R^{9a}$ において好ましい基は水素原子；ハロゲン原子；ハロゲン原子および水酸基からなる群から選択される1個以上の置換基（例えば1-6個、好ましくは1-4個）の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基；

—  $(CH_2)_{m'} - Q'$

{式中、 $m'$ は、0-4の整数であり、 $Q'$ は、アミノ基；カルボキシル基；ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{2-10}$ アシルオキシ基； $C_{2-10}$ アシル基； $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$ アルキルチオ基； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基；N,N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基；N,N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノカルボニル基である}；または

1-4個の置換基で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基； $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキル基； $C_{7-10}$ アラルキルオキシ基；アリール基；アリールオキシ基；ヘテロアリール基若しくは4-6員ヘテロシクロアルキル基（ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される）である。]

(1) 化合物(X)の水酸基を保護基 $P^1$ （例えば、メチル基、メトキシメチル基、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、2-(トリエチルシリル)エトキシ

メチル基等)で保護して化合物(XI)とする。

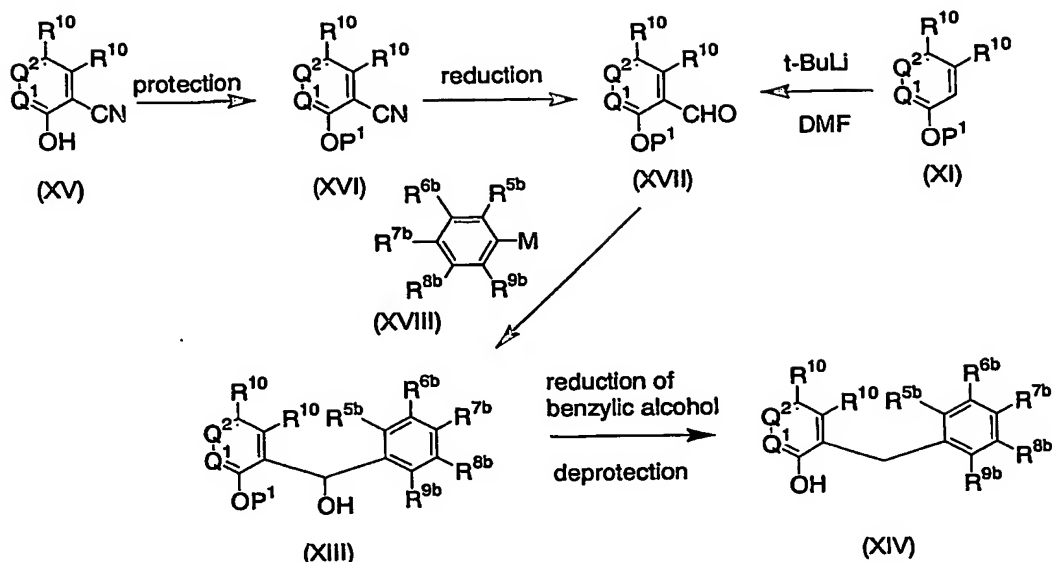
(2) 次に、化合物(XI)を適当な溶媒中(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、tert-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、リチウム-2,2,6,6-テトラメチルピペリジド(LTMP)またはメシチルリチウム(2,4,6-トリメチルフェニルリチウム)を-78℃~-20℃にて作用させた後に、化合物(XII)と縮合させ、化合物(XIII)を得ることができる。縮合時の反応温度は-78℃~20℃であり、反応時間は0.5~6時間である。

(3) 次に、化合物(XIII)のベンジル位のアルコールをパラジウム活性炭または水酸化パラジウム等の触媒を用いて水素雰囲気下にて接触水素添加することにより化合物(XIV)を製造することができる。この時に用いる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸等を挙げることができる。または、化合物(XIII)のベンジル位のアルコールをトリエチルシラン-BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>やトリエチルシラン-トリフルオロ酢酸またはPh<sub>2</sub>SiHCl-InCl<sub>3</sub>(J. Org. Chem., 第66巻、7741項、2001年)等を用いることで還元することもできる。この時の溶媒はアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は用いる試薬や溶媒によって異なるが、-30℃~100℃である。

(4) 次に、保護基P<sup>1</sup>を通常の方法で脱保護し中間体(XIV)を製造することができる。化合物と保護基の組み合わせによっては、P<sup>1</sup>の脱保護を先に行ってからベンジル位アルコールの還元反応を行うこともできる。

上記の式(XIV)化合物は、下記式に示す方法によっても製造することができる。





[式中、MはLi、MgBr、MgCl、MgIを示し、

$R^{5b} \sim R^{9b}$ において好ましい基は水素原子；

5  $-(CH_2)_{m'}-Q'$

{式中、 $m'$ は、0-4の整数であり、 $Q'$ は、カルボキシル基； $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{1-6}$ アルキルチオ基； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基；N,N-ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基；N,N-ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基である}；または

10 1-4個の置換基で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基； $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキル基； $C_{7-10}$ アラルキルオキシ基；アリール基；アリールオキシ基；ヘテロアリール基若しくは4-6員ヘテロシクロアルキル基  
 15 (ここで、置換基は、 $C_{1-6}$ アルキル基及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される)である。]

(1) 化合物(XV)の水酸基を保護基 $P^1$ (メチル基、メトキシメチル基、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、2-(トリエチルシリル)エトキシメチル基等)で保護して化合物(XVI)とする。次に、化合物(XVI)を適当な溶媒(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、水素化ジイソブチルアルミニウム  
 20 等の還元剤を $-78^\circ\text{C} \sim 20^\circ\text{C}$ にて作用させ、化合物(XVII)を得ることができ

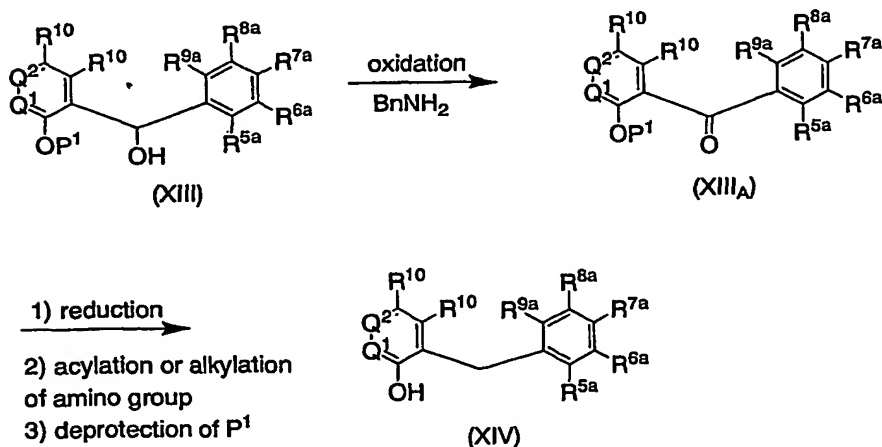
る。

(1') または、化合物 (XI) を適当な溶媒 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、tert-ブチルリチウム、LDA、LTMP またはメシチルリチウム (2,4,6-トリメチルフェニルリチウム) を  $-78^{\circ}\text{C} \sim -20^{\circ}\text{C}$  にて作用させた後に、N, N-ジメチルホルムアミドを加え、化合物 (XVII) を得ることができる。この時の反応温度は  $-78^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $-78^{\circ}\text{C} \sim -30^{\circ}\text{C}$  であり、反応時間は 0.5~6 時間である。

(2) 次に、化合物 (XVII) を適当な溶媒 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中にて化合物 (XVIII) を作用させることで、化合物 (XIII) を得ることができる。

(3) 次の工程は前記と同様な方法にて、脱保護および還元を行い化合物 (XIV) を製造することができる。

ピリジン環を構成する C 原子上にアミノ基、アミノアルキル基又はアミノアシ  
ル基を有する化合物は、式 (XIII) 化合物 (ここでは、 $Q^1$  及び  $Q^2$  のいずれ  
か 1 つが N であり、その他が  $-C-Z'$ 、 $Z'$  はハロゲン原子である) から以下の  
ように製造することができる。



[式中  $P^1$  はメチル基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基等の保護基であり、その他の記号は前記と同意義である。]

(1) 化合物 (XIII) を Dess-Martin periodine、o-イオドキシベンゾイックア

シド (IBX)、二酸化マンガン(J. Chem. Soc., 1094 項, 1952 年)等で酸化しケトンを得ることができる。この時の溶媒は、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド等を挙げることができ、反応温度は 0℃～加熱還流である。次に、上記で得たケトンに炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下にてベンジルアミンを作用させて化合物 (XIII<sub>A</sub>) を得ることができる。(ここで、Q<sup>1</sup>及びQ<sup>2</sup>のいずれか1つがNであり、その他が-C-NHBnである。) この反応時に用いる溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等または、無溶媒下でも反応できる。

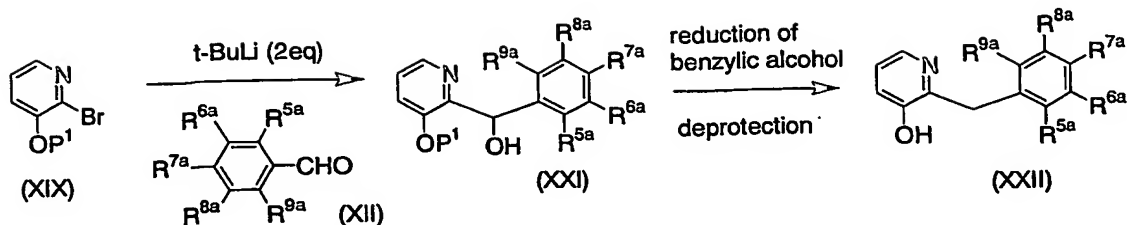
10 (2) 次に、パラジウム活性炭または水酸化パラジウム等の触媒を用いて水素雰囲気下にて接触水素添加することにより化合物 (XIII<sub>A</sub>) のベンジル位を還元すると共に-C-NHBnのBnを除去しアミノ基 (-C-NH<sub>2</sub>) に変換できる。この時に用いる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸等を挙げることができる。

15 (3) 次に、上記で得られたアミノ化合物に、無水酢酸またはC<sub>2-10</sub> アシルクロリドを、ピリジン、コリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基の存在下作用させ N-C<sub>2-10</sub> アシル化することができる。

又は、上記アミノ化合物に、C<sub>1-6</sub> アルキルハライドを、適当な溶媒 (N,N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中にて炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下作用させ、C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ誘導体又はN,N-ジ(C<sub>1-6</sub> アルキル) アミノ誘導体を得ることができる。若しくは、上記アミノ化合物に、適当な溶媒 (N,N-ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、パラホルムアルデヒドと NaBH<sub>3</sub>CN を作用させメチルアミノ誘導体あるいはN,N-ジメチルアミノ誘導体を得ることができる。

25 (4) 最後に、保護基 P<sup>1</sup> を通常の方法で除去し中間体 (XIV) を製造することができる。

## 2-ベンジル-3-ヒドロキシピリジン化合物

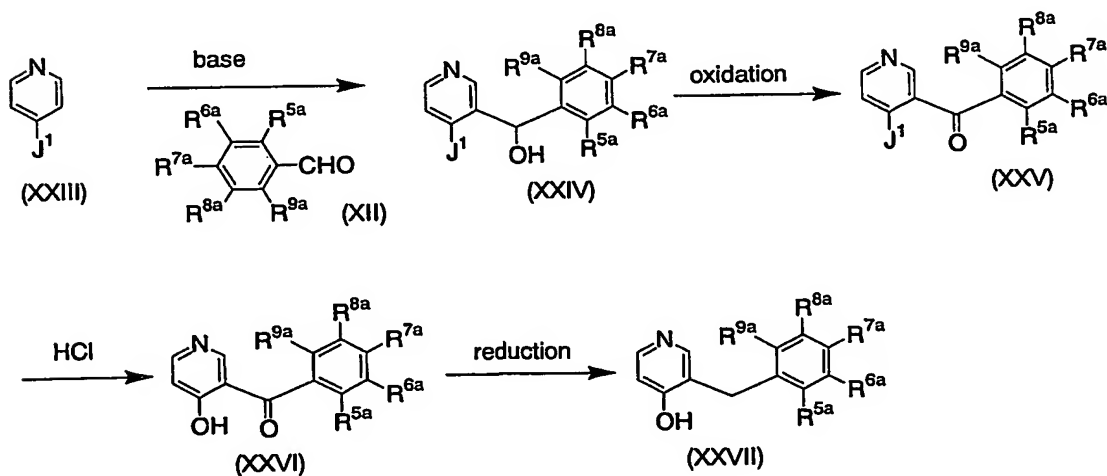


(式中、記号は前記と同意義である。)

- 5 化合物 (XIX) に、適当な溶媒中 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 2 当量の *t*-ブチルリチウムを  $-78^{\circ}\text{C} \sim -20^{\circ}\text{C}$  にて作用させた後に、化合物 (XII) と縮合させ、化合物 (XXI) を得ることができる。縮合時の反応温度は  $-78^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$  であり、反応時間は 0.5~6 時間である。次の工程は前記と同様な方法にて、脱保護および還元を行い化合物 (XXII) を製造することができる。

10

### 3-ペンジルー4-ヒドロキシピリジン化合物



(式中 J¹ はハロゲン原子であり、その他の記号は前記と同意義である。)

- (1) 化合物 (XXIII) を適当な溶媒中 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、LDA などの塩基を加え  $-78^{\circ}\text{C} \sim -20^{\circ}\text{C}$  にて作用させることで、J¹ に対してオルト位を選択的にリチオ化 (lithiation) する (J. Heterocyclic Chem., 第 25 巻、81 項、1988 年)。得られた化合物と化合物 (XII) とを縮合させ、化合物 (XXIV) を得ることができる。縮合時の反応温度は  $-78^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$  であり、

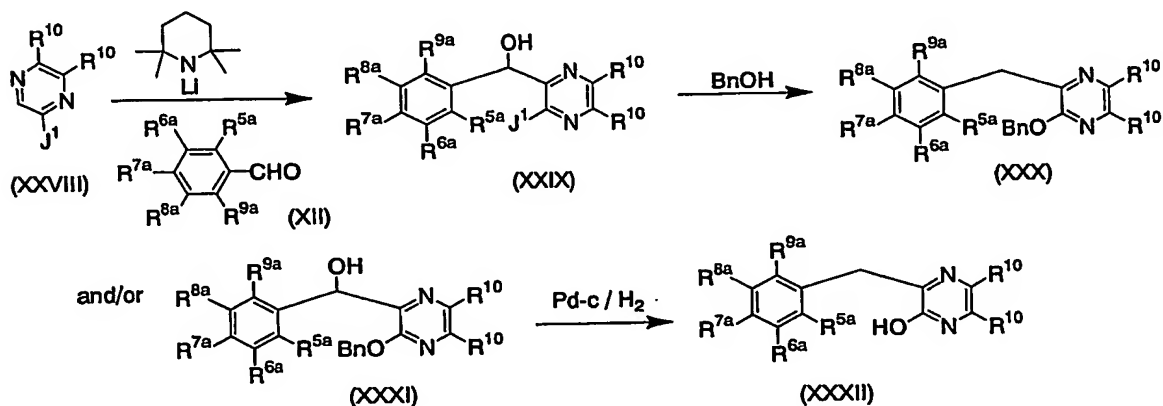
反応時間は 0.5～1 時間である。

(2) 次に、化合物 (XXIV) を Dess-Martin periodine、IBX、二酸化マンガン (J. Chem. Soc., 1094 項, 1952 年) 等で酸化し化合物 (XXV) を得ることができる。

(3) 次に、化合物 (XXV) を 3N 塩酸を用いて加熱還流することで、化合物 (XXVI) を得ることができる。反応時間は 6～12 時間である。

(4) 次に、ベンゾイル基をパラジウム活性炭または水酸化パラジウム等の触媒を用いて水素雰囲気下にて接触水素添加することにより、化合物 (XXVII) を得ることができる。この時に用いる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸等を挙げることができる。または、ベンゾイル基をトリエチルシラン- $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  やトリエチルシラン-トリフルオロ酢酸または  $\text{Ph}_2\text{SiHCl-InCl}_3$  (J. Org. Chem., 第 66 巻, 7741 項, 2001 年) 等を用いることで還元することもできる。この時の溶媒はアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。反応温度は用いる試薬や溶媒によって異なるが、 $-30^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$  である。

### ピラジン化合物



(式中の記号は前記と同意義である。)

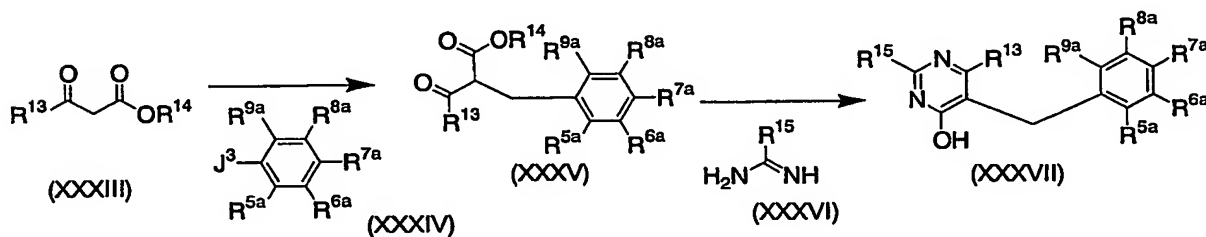
(1) 化合物 (XXVIII) に適当な溶媒中 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、LTMP を  $-78^\circ\text{C} \sim -20^\circ\text{C}$  にて作用させた後に、化合物 (XII) と縮合させることで化合物 (XXIX) を得ることができる。縮合時の反応温度は  $-78^\circ\text{C}$

～20℃であり、反応時間は0.5～6時間である。

(2) 次に、化合物 (XXIX) とベンジルアルコールを適当な溶媒中(ベンゼン、トルエン等)、トリス〔2-(2-メトキシエトキシ)エチル〕アミンの存在下、塩基(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等)を用いて反応させることにより、化合物 (XXX) または (XXXI) あるいはそれらの混合物を得ることができる。この時の反応温度は室温～120℃であり、好ましくは加熱還流条件である。

(3) 次に、化合物 (XXX) または (XXXI) あるいはそれらの混合物をパラジウム活性炭または水酸化パラジウム等の触媒を用いて水素雰囲気下にて接触水素添加することにより化合物 (XXXII) を得ることができる。この時に用いる溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、酢酸等を挙げることができる。

#### 5-ベンジル-4-ヒドロキシピリミジン化合物



(式中、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ は $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^{15}$ は $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、N, N-ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基であり、 $J^3$ はハロゲン原子で置換されたメチル基、メシルオキシメチル基、トシルオキシメチル基、ホルミル基であり、その他の記号は前記と同意義である。)

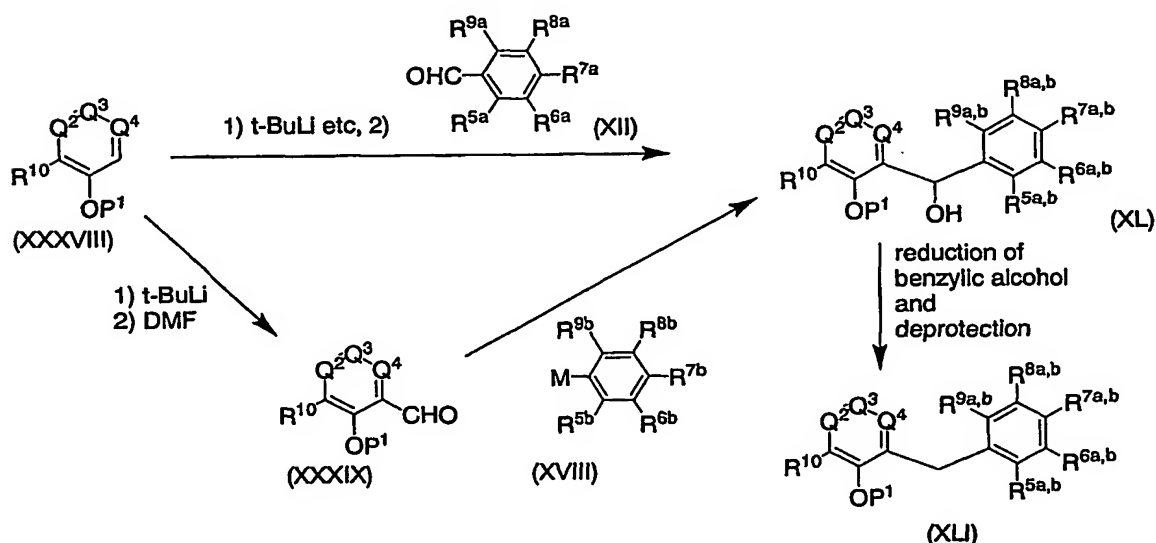
(1) 化合物 (XXXIII) を溶媒中(テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド等)、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウム等の塩基の存在下、化合物 (XXXIV、 $J^3$ =ハロゲン原子で置換されたメチル基、メシルオキシメチル基、トシルオキシメチル基) と縮合し、化合物 (XXXV) を得ることができる。縮合時の反応温度は0～20℃である。ま

たは、化合物 (XXXIII) を溶媒中 (アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド等)、トリメチルシリルクロリドと NaI の存在下、化合物 (XXXIV、 $J^3$ =ホルミル基) と縮合し、化合物 (XXXV) を得ることができる。縮合時の反応温度は 0 ~ 20 °C である。

- 5 (2) 次に、化合物 (XXXV) と化合物 (XXXVI) (または塩酸塩) を溶媒中 (メタノール、エタノール) NaOMe または NaOEt の存在下または非存在下にて反応することにより化合物 (XXXVII) を得ることができる (J. Chem. Soc., 357 項, 1946 年または J. Prakt. Chem., 第 342 巻, 504 項, 2000 年参照)。反応温度は 20 °C から加熱還流である。

10

### 3-ヒドロキシピリミジン、4(5)-ヒドロキシピリダジン化合物



- 15 [式中、 $Q^2 \sim Q^4$ において、 $Q^2$ 及び $Q^3$ 若しくは $Q^3$ 及び $Q^4$ がNであり、その他は-C-Z<sup>10</sup>であるか、又は $Q^2$ 及び $Q^4$ がNであり、 $Q^3$ は-C-Z<sup>9</sup>である (ここでZ<sup>9</sup>及びZ<sup>10</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロゲン原子である)。その他の記号は前記と同意義である。]

- (1) 化合物 (XXXVIII) を適当な溶媒中 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、tert-ブチルリチウム、LDA、LTMP またはメシチルリチウム (2, 4, 6-トリメチルフェニルリチウム) を -78 °C ~ -20 °C にて作用させた後に、化合
- 20

物 (XII) と縮合させることで、化合物 (XL) を得ることができる。縮合時の反応温度は $-78^{\circ}\text{C}$ ～ $20^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は0.5～6時間である。

(1') または、化合物 (XXXVIII) を適当な溶媒中 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)、tert-ブチルリチウム、LDA、LTMP またはメシチルリチウム

5 (2,4,6-トリメチルフェニルリチウム) を $-78^{\circ}\text{C}$ ～ $-20^{\circ}\text{C}$ にて作用させた後に、N,N-ジメチルホルムアミドを加え、化合物 (XXXIX) を得ることができる。この時の反応温度は $-78^{\circ}\text{C}$ ～ $20^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-78^{\circ}\text{C}$ ～ $-30^{\circ}\text{C}$ であり、反応時間は0.5～6時間である。

次に、化合物 (XXXIX) を適当な溶媒中 (ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) にて化合物 (XVIII) を作用させることで、化合物 (XL) を得ることができる。

(2) 次の工程は前記と同様な方法にて、化合物 (XL) の脱保護および還元を行い化合物 (XLI) を製造することができる。

15 本発明化合物は、腎臓におけるグルコース再吸収に関わるナトリウム依存性グルコース共輸送体2 (SGLT2) (J. Clin. Invest., 第93巻, 397項, 1994年) を阻害することができる。

本発明化合物は、SGLT2 の阻害によって、糖の再吸収を抑制し、余分な糖を体外に排泄することによって糖尿病を治療することができるので、すい臓の $\beta$ 細胞  
20 に負荷を与えずに高血糖を是正し、またインスリン抵抗性を改善することができる。

したがって、本発明は、SGLT2 の活性を阻害することで改善しうる疾患又は状態、例えば、糖尿病、糖尿病関連疾患及び糖尿病合併症を予防又は治療するための医薬を提供する。

25 ここで、「糖尿病」とは、1型糖尿病、2型糖尿病、特定の原因によるその他の型の糖尿病を包含する。

ここで、「糖尿病関連疾患」とは、肥満、高インスリン血症、糖代謝異常、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風などが挙げられる。



ここで、「糖尿病合併症」は、急性合併症及び慢性合併症に分類される。

「急性合併症」には、高血糖（ケトアシドーシスなど）、感染症（皮膚、軟部組織、胆道系、呼吸系、尿路感染など）などが挙げられる。

「慢性合併症」には、細小血管症（腎症、網膜症）、動脈硬化症（アテローム性  
5 動脈硬化症、心筋梗塞、脳梗塞、下肢動脈閉塞など）、神経障害（感覚神経、運動神経、自律神経など）、足壊疽などが挙げられる。

主要な合併症は、糖尿病網膜症、糖尿病腎症、糖尿病神経障害である。

また、本発明化合物は SGLT 2 活性阻害薬以外のこととなった作用機序の糖尿病  
治療薬、糖尿病合併症治療薬、高脂血症治療薬、高血圧治療薬等と併用して使用  
10 することもできる。本発明化合物とその他の薬剤を組み合わせることによって、  
上記疾患においてそれぞれ単剤で得られる効果よりも併用した場合に相加的な効果  
が期待できる。

併用可能な「糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、インス  
リン感受性増強薬 (PPAR $\gamma$  アゴニスト、PPAR $\alpha/\gamma$  アゴニスト、PPAR $\delta$  アゴニスト、  
15 PPAR $\alpha/\gamma/\delta$  アゴニスト等)、グリコシダーゼ阻害薬、ピグアナイド薬、インスリ  
ン分泌促進薬、インスリン製剤、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン  
受容体キナーゼ促進薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペ  
プチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B 阻害薬、グリコ  
ーゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、糖新生  
20 阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ  
阻害薬、グルコキナーゼ活性化薬、D-カイロイノシトール、グリコーゲン合成酵  
素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類  
縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミ  
リンアゴニスト、グルココルチコイド受容体アンタゴニスト、11 $\beta$ -ヒドロキシス  
25 テロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬、アルドース還元酵素阻害薬、プロテインキナ  
ーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルア  
ンタゴニスト、転写因子 NF- $\kappa$ B 阻害薬、IKK $\beta$  阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、  
N-acetylated- $\alpha$ -linked-acid-dipeptidase 阻害薬、インスリン様成長因子-I、  
血小板由来成長因子 (PDGF)、血小板由来成長因子 (PDGF) 類縁体、上皮増殖因子

(EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、TAK-428などが挙げられる。

糖尿病治療薬、糖尿病合併症治療薬としては、以下のような薬剤が例示される。

- 5 「ピグアナイド薬」としてメトフォルミン塩酸、フェンフォルミン等が挙げられる。

「インスリン分泌促進薬」のうちスルホニルウレア系としては、例えばグリブリド（グリベンクラミド）、グリピジド、グリクラジド、クロルプロパミド等が、非スルホニルウレア系としてはナテグリニド、レパグリニド、ミチグリニド等が挙げられる。

- 10

「インスリン製剤」は、遺伝子組換えヒトインスリンと動物由来インスリンを含む。また、作用時間によって3種類に分類され、即効型（ヒトインスリン、ヒト中性インスリン）、中間型（インスリン-ヒトイソフェンインスリン水性懸濁、ヒト中性インスリン-ヒトイソフェンインスリン水性懸濁、ヒトインスリン亜鉛水性懸濁、インスリン亜鉛水性懸濁）、持続型（ヒト結晶性インスリン亜鉛懸濁）等

- 15

が挙げられる。

「グリコシダーゼ阻害薬」としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール等が挙げられる。

「インスリン感受性増強薬」のうち、PPAR $\gamma$ アゴニストとしては、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン等が、PPAR $\alpha/\gamma$ dualアゴニストとしては、MK-767(KRP-297)、Tesaglitazar、LM4156、LY510929、DRF-4823、TY-51501等が、PPAR $\delta$ アゴニストとしては、GW-501516等が挙げられる。

- 20

「トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬」としてはUCL-139等が挙げられる。

「ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬」としてはNVP-DPP728A、LAF-237、P32/98、

- 25 TSL-225等が挙げられる。

「アルドース還元酵素阻害薬」としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エパルレスタット、フィダレスタット、ソルビニール、ボナルレスタット、リサレスタット、ゼナレスタット等が挙げられる。

「 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト」としては、トピラマート等が挙げら

れる。

「ナトリウムチャンネルアンタゴニスト」としては、メキシレチン塩酸等が挙げられる。

「転写因子 NF- $\kappa$ B 阻害薬」としては、dexlipotam 等が挙げられる。

5 「脂質過酸化酵素阻害薬」としてはメシル酸チリラザド等が挙げられる。

「N-acetylated- $\alpha$ -linked-acid-dipeptidase 阻害薬」としては、GPI-5693 等が挙げられる。

「カルニチン誘導体」としては、カルニチン、レパセカルニン塩酸等が挙げられる。

10 併用可能な「高脂血症治療薬、高血圧治療薬」としては、例えば、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、AMPK 活性化薬、アシルコエンザイム A: コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポタンパク受容体促進薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル輸送蛋白阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、

15 エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交感神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬、食欲抑制薬、AGE 阻害薬、アディポネクチン受容体アゴニスト、GPR40 アゴニスト、GPR40 アンタゴニスト等を挙げることができる。

25 高脂血症治療薬、高血圧治療薬としては、以下のような薬剤が例示される。

「ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬」としては、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチン等が挙げられる。

「フィブラート系化合物」としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビ

ニフィブラート等が挙げられる。

「スクアレン合成酵素阻害薬」としては、TAK-475、 $\alpha$ -ホスホノスルホネート誘導体 (USP5712396) 等が挙げられる。

5 「アシルコエンザイム A: コレステロールアシル基転移酵素阻害薬」としては、CI-1011、NTE-122、FCE-27677、RP-73163、MCC-147、DPU-129 等が挙げられる。

「低比重リポタンパク受容体促進薬」としては、MD-700、LY-295427 等が挙げられる。

10 「ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害剤 (MTP 阻害剤)」としては、USP5739135, USP5712279, USP5760246 等に記載の化合物が挙げられる。

「食欲抑制薬」としては、アドレナリン・ノルアドレナリン作動薬 (Mazindol、エフェドリン等)、セロトニン作動薬 (選択的セロトニン再取込み阻害薬、例えば、Fluvoxamine 等)、アドレナリン・セロトニン作動薬 (Sibutramine 等)、メラノコルチン 4 受容体 (MC4R) アゴニスト、 $\alpha$ -メラノサイト刺激ホルモン ( $\alpha$ -MCH)、  
15 レプチン、cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART) 等が挙げられる。

「甲状腺ホルモン受容体アゴニスト」としては、リオチロニンナトリウム、レボチロキシナトリウム等が挙げられる。

「コレステロール吸収阻害薬」としては、エゼチミブ等が挙げられる。

20 「リパーゼ阻害薬」としてはオルリスタット等が挙げられる。

「カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬」としては、エトモキシル等が挙げられる。

「ニコチン酸誘導体」としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニコランジル等が挙げられる。

25 「胆汁酸吸着薬」としては、コレスチラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム等が挙げられる。

「アンジオテンシン変換酵素阻害薬」としては、カプトリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、シラザプリル等が挙げられる。

「アンジオテンシン II 受容体拮抗薬」としては、カンデサルタンシレキセチル、

ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン等が挙げられる。

「エンドセリン変換酵素阻害薬」としては、CGS-31447、CGS-35066 等が挙げられる。

「エンドセリン受容体アンタゴニスト」としては、L-749805、TBC-3214、  
5 BMS-182874 等が挙げられる。

例えば、糖尿病等の治療において、本発明化合物とインスリン感受性増強薬 (PPAR $\gamma$ アゴニスト、PPAR $\alpha/\gamma$ アゴニスト、PPAR $\delta$ アゴニスト、PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ アゴニスト等)、グリコシダーゼ阻害薬、ヒグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤及びジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬からなる群より選  
10 択される少なくとも1種類の薬剤との併用が好ましいと考えられる。

または、本発明化合物とヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、スクアレン合成酵素阻害薬、アシルコエンザイム A:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、低比重リポタンパク受容体促進薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害剤及び食欲抑制薬か  
15 らなる群より選択される少なくとも1種類の薬剤との併用が好ましいと考えられる。

本発明の医薬は、全身的又は局所的に経口又は直腸内、皮下、筋肉内、静脈内、経皮等の非経口投与することができる。

本発明の化合物を医薬として用いるためには、固体組成物、液体組成物、及び  
20 その他の組成物のいずれの形態でもよく、必要に応じて最適のものが選択される。本発明の医薬は、本発明の化合物に薬学的に許容されるキャリアーを配合して製造することができる。具体的には、常用の賦形剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、糖衣剤、pH 調整剤、溶解剤、又は水性若しくは非水性溶媒などを添加し、常用の製剤技術によって、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、散剤、液剤、  
25 乳剤、懸濁剤、注射剤、などに調製する事ができる。賦形剤、増量剤としては、たとえば、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、デンプン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコールなどやその他常用されるものをあげる事ができる。

また、本発明化合物は、 $\alpha$ 、 $\beta$ 若しくは $\gamma$ -シクロデキストリン又はメチル化

シクロデキストリン等と包接化合物を形成させて製剤化することができる。

本発明化合物の投与量は、疾患、症状、体重、年齢、性別、投与経路等により異なるが、成人に対し、好ましくは0.1～1000 mg/kg体重/日であり、より好ましくは0.1～200 mg/kg体重/日であり、これを1日1回又は数回に分けて投与することができる。

### 参考例

以下に、本発明化合物を製造するための中間体の製造例を参考例によって示す。

#### 参考例 1

- 10 4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾールの製造

- 1, 2-ジヒドロ-4-(4-エチルベンジル)-5-メチル-3H-ピラゾール-3-オン (WO 0116147にしたがって合成; 1.0g, 4.6mmol)、ベンジルアルコール(600mg, 5.5mmol)及びトリフェニルホスフィン (1.46g, 5.5mmol) のテトラヒドロフラン(30mL)溶液にジエチルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液, 5.1mmol)を氷冷下滴下した。室温にて終夜攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=75:25～70:30)にて精製し、無色粉末状の3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール (550mg, 39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.11 (s, 3H), 2.60 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.66 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.03–7.15 (m, 4H).

ESI  $m/z=307$  (M+H).

mp 80.0–83.0°C.

25

上記で得た3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)-5-メチル-1H-ピラゾール(200mg, 0.65mmol)及び炭酸セシウム(1.06g, 3.25mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)懸濁液に室温でイソプロピルアイオダイド(350mg, 2.06mmol)を滴下した。室温にて13時間攪拌した後に、さらに炭酸セシウム

(1.06g, 3.25mmol) 及びイソプロピルアイオダイド (350mg, 2.06mmol) を加えた。室温でさらに 3 時間攪拌した後に、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、淡茶色油状の 3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール (179mg, 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.20 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.39 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 6H), 2.17 (s, 3H), 2.59 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.62 (s, 2H), 4.20-4.32 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.00-7.12 (m, 4H), 7.22-7.42 (m, 5H).

ESI  $m/z = 371$  (M+Na)

上記で得た 3-ベンジルオキシ-4-(4-エチルベンジル)-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール (160mg, 0.46mmol) のメタノール (3mL) 溶液に室温で 20% 水酸化パラジウム/炭素 (58mg) を加えて水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。不溶物をろ過した後に溶媒を減圧下留去して、無色粉末状の 4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール (109mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.21 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.39 (d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 6H), 2.07 (s, 3H), 2.60 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.66 (s, 2H), 4.19-4.30 (m, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.17 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H).

ESI  $m/z = 257$  (M-H).

mp 164.0-169.0°C.

## 25 参考例 2

1-アセチル-4-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-3-ヒドロキシ-5-メチル-1H-ピラゾールの製造

1, 2-ジヒドロ-4-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-5

ーメチルー 3 H-ピラゾールー 3-オン (WO 0 2 3 6 6 0 2 にしたがって合成; 4.11g, 0.0174mol)、無水酢酸(41mL)及び酢酸(41mL)の混合物を 135℃で 8 時間、室温で 12 時間攪拌した。反応液を濃縮した後にトルエンを加え再度濃縮した。得られた残渣にメタノール(400mL)と 25wt% ナトリウムメトキシドのメタノール

5 溶液 (0.37mL)を加え 20 時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1~1:1)にて精製し、無色粉末状の 1-アセチルー 4-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-3-ヒドロキシ-5-メチルー 1 H-ピラゾール(960mg, 20%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.50 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.61 (s, 2H),

10 3.85 (s, 3H), 6.80-6.99 (m, 3H).

### 参考例 3

1-シクロブチルー 4-(4-エチルペンジル)-3-ヒドロキシ-5-トリフル

オロメチルー 1 H-ピラゾールの製造

15

4-(4-エチルペンジル)-3-O-*t*-ブチルジメチルシリルー 5-トリフル

オロメチルー 1 H-ピラゾール(WO 0 2 0 8 8 1 5 7 にしたがって合成; 110mg,

0.286mmol)、シクロブタノール (45  $\mu\text{L}$ , 0.572mmol)、トリフェニルホスフィン

(135mg, 0.515mmol)及びテトラヒドロフラン(0.8mL)の混合物に、0℃下で、ジイ

20 ソプロピルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、0.305mL, 0.572mmol)

をゆっくり滴下した。室温で 20 時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5)に

て精製し、1-シクロブチルー 4-(4-エチルペンジル)-3-O-*t*-ブチル

ジメチルシリルー 5-トリフルオロメチルー 1 H-ピラゾール(80mg, 64%)を得

25

た。

次に、上記で得た 1-シクロブチルー 4-(4-エチルペンジル)-3-O-*t*-

ブチルジメチルシリルー 5-トリフルオロメチルー 1 H-ピラゾール(80mg,

0.182mmol)のテトラヒドロフラン(1.0mL)の溶液に 1mol/L テトラブチルアンモ

ニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液 (0.2mL)を加えた。反応混合物を室



温で30分攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=95:5~4:1~1:1)にて精製し、表題化合物(29mg, 31%)無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.20 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.69–1.90 (m, 2H),  
5 2.30–2.40 (m, 2H), 2.54–2.68 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.72 (quint, J = 8.0Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.1Hz, 2H), 10.97 (brs, 1H).

#### 参考例4

4-[(2-ベンジルオキシフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロ  
10 ピル-3H-ピラゾール-3-オンの製造

2-ベンジルオキシベンズアルデヒド(2.0g)のメタノール(20mL)溶液に氷冷下にてNaBH<sub>4</sub>(356mg, 9.42mmol)を加え、1時間攪拌した。さらに、NaBH<sub>4</sub>(49mg)を加え室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣に水を加え、  
15 その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して2-ベンジルオキシベンジルアルコール(2.1g)を無色油状物として得た。

2-ベンジルオキシベンジルアルコール(2.1g, 9.42mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に氷冷下にて、トリエチルアミン(1.38mL, 9.89mmol)とメタンスルホニルクロリド(0.766mL, 9.89mmol)を加え、室温にて30分攪拌した。不溶物をろ過した後に、ろ液を濃縮して(2-ベンジルオキシフェニル)メチルメシレート(3.24g)を得た。メチル イソブチリルアセテート(1.43g, 9.89mmol)と水素化ナトリウム(60% oil; 396mg, 9.89mmol)とジメトキシエタン(10mL)のけんだく液に、(2-ベンジルオキシフェニル)メチルメシレート(3.24g)のジメトキシエタン  
25 (10mL)溶液を加え、70℃にて一昼夜攪拌した。反応混合物に0.5M HClを加え、これを酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して油状物を得た。この油状物にトルエン(20mL)とヒドラジン1水和物(317mg, 9.89mmol)を加え、混合物を3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後に、酢酸エチルで希釈し、これを水

で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール＝50：1～8：1)にて精製し、表題化合物(750mg, 25%)淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.08 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 2.93 (quint,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 3.75 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.82–6.95 (m, 2H), 7.09–7.19 (m, 2H), 7.31–7.50 (m, 5H).  
ESI  $m/z = 345(\text{M}+\text{Na})$ .

#### 参考例 5

10 1-(4-メチルフェニル)-4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ-5-メチル-1H-ピラゾールの製造

4-(4-エチルベンジル)-3-O-t-ブチルジメチルシリル-5-メチル-1H-ピラゾール(249mg, 0.753mmol)のクロロホルム(5mL)溶液に4-メチルフェニルボロン酸(205mg, 1.51mmol)と  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (208mg, 1.15mmol)、モレキュラーシープス 4A (750mg)、ピリジン(0.122mL, 1.51mmol)を加えた。反応混合物を室温にて15時間攪拌し、不溶物をろ過した。そのろ液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝20：1～10：1)にて精製し4-(4-エチルベンジル)-3-O-t-ブチルジメチルシリル-5-メチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール(50mg, 16%)を得た。次に、4-(4-エチルベンジル)-3-O-t-ブチルジメチルシリル-5-メチル-1-(4-メチルフェニル)-1H-ピラゾール(50mg, 0.158mmol)のテトラヒドロフラン(1.0mL)の溶液に 1mol/L テトラブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液(0.2mL)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝1：1)にて精製し、表題化合物(31mg, 64%)無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.21 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.13 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.61 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 3.29 (s, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.18

(d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.22–7.25 (m, 4H).

ESI  $m/z = 329 (M+Na)$ .

#### 参考例 6

#### 5 4- (4-エチルペンシル) - 3-ヒドロキシピリジンの製造

水素化ナトリウム (5.55g, 139mmol) をヘキサンで洗浄した後にジメトキシエタン (200ml) を加えた混合物に、3-ヒドロキシピリジン (12.0g, 126mmol) を氷冷下 10 分間かけて加えた。10 分間攪拌した後、2- (トリメチルシリル) エトキシメチルクロライド (25.2g, 151mmol) を氷冷下で 25 分間かけて加えた。室温で 14.5 時間攪拌した後、氷冷下で反応液に水を加えエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=67：33) にて精製し、3-[2- (トリメチルシリル) エトキシメトキシ]ピリジン (23.9g, 84%) を茶色油状物質として得た。

CI  $m/z = 226 (M^+)$ .

次に、3-[2- (トリメチルシリル) エトキシメトキシ]ピリジン (23.0g, 102mmol) とテトラヒドロフラン (400ml) の混合物に  $-70^\circ\text{C}$  で 1.47mol/L  $t$ -ブチルリチウム  $n$ -ペンタン溶液 (80ml, 118mmol) を 25 分間かけて滴下した。 $-70^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した後に 4-エチルペンズアルデヒド (17.7g, 132mmol) のエーテル溶液を 25 分間かけて加えた。 $-70^\circ\text{C}$  で 2 時間および室温で 2 時間攪拌した。室温まで温めた後に、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=50：50) にて精製し、淡黄色粉末状の (4-エチルフェニル) -[3-[2- (トリメチルシリル) エトキシメトキシ]ピリジン-4-イル]-メタノール (20.1g, 55%) を得た。

ESI  $m/z = 382 (M+Na)$ .

次に、(4-エチルフェニル) -[3-[2- (トリメチルシリル) エトキシメト

キシ]ピリジン-4-イル]-メタノール (20g, 55.6mmol)、テトラヒドロフラン (500ml) および水 (20ml) の混合物に p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (26.3g, 138mmol) を加えた。50℃で4時間、室温で15.5時間、50℃で3時間攪拌した後に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで3回抽出した。

- 5 合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=10:1) にて精製し、淡黄色アモルファス状の (4-エチルフェニル) - (3-ヒドロキシピリジン-4-イル) -メタノール (10.9g, 86%) を得た。

ESI  $m/z$  = 230 (M+H).

- 10 次に、(4-エチルフェニル) - (3-ヒドロキシピリジン-4-イル) -メタノール (10.54g, 46.0mmol) および酢酸 (100ml) の混合物に 5%パラジウム/炭素 (5.0g) を加えて水素雰囲気下、室温で7時間攪拌した。不溶物をろ過した後、減圧下濃縮して得られた残渣を再結晶 (酢酸エチル) して無色粉末の表題化合物 (3.91g, 40%) を得た。さらに母液をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) にて精製し、淡茶色粉末状の 4- (4-エチルベンジル) - 3-ヒドロキシピリジン (4.55g, 46%) を得た。
- 15

ESI  $m/z$  = 214 (M+Na).

#### 参考例 7

- 20 4- (4-エチルベンジル) - 3-ヒドロキシピリジニウムボランの製造

- 4- (4-エチルベンジル) - 3-ヒドロキシピリジン (300mg, 1.41mmol) とテトラヒドロフラン (1.5mL) の懸濁液に窒素雰囲気下、0℃にて1M ボラン-テトラヒドロフランコンプレックス (7.2mL, 7.2mmol) を加え室温にて1時間攪拌した。反応混合物にメタノール (1mL) を注意深く加え、室温にて1時間攪拌した。
- 25 混合物に酢酸エチルを加え、これを食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=50:50) にて精製し、無色粉末状の表題化合物 (200mg, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.23 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.64 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 4.00 (s, 2H), 7.09–7.19 (m, 5H), 8.04 (d,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (s, 1H).  
ESI  $m/z$  = 250 (M+Na), 226 (M-H).

## 5 参考例 8

### 4- (4-シクロプロピルペンジル) - 3-ヒドロキシピリジンの製造

3-[2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン (39.3g, 0.174mol) のテトラヒドロフラン (250ml) 溶液に  $-70^\circ\text{C}$  で 1.47mol/L  $t$ -ブチルリチウム  
10  $n$ -ペンタン溶液 (154ml, 0.227mol) を 40 分間かけて滴下した。  $-70^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した後に  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (40ml, 0.522mol) を 30 分間かけて加え、  $-70^\circ\text{C}$  で 1.5 時間攪拌した。  $-20^\circ\text{C}$  まで温めた後に、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト  
15 グラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 80 : 20) にて精製し、茶色油状の 4-ホルミル-3-[2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン (24.5g, 58%) を得た。

4-シクロプロピルプロモベンゼン (WO 0268439 にしたがって合成 ; 2.5g, 0.0127mol) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液に  $-70^\circ\text{C}$  で 1.58mol/L  $n$ -  
20 ブチルリチウム /  $n$ -ヘキサン溶液 (8.4ml, 0.0133mol) を 8 分間かけて滴下した。  $-70^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した後に 4-ホルミル-3-[2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン (4.2g, 0.0165mol) のテトラヒドロフラン溶液を 5 分間かけて加え、  $-70^\circ\text{C}$  で 2.5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え室温まで温ため、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグ  
25 ネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50) にて精製し、茶色固体の (4-シクロプロピルフェニル) - [3-[2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン-4-イル] - メタノール (2.5g, 53%) を得た。

次に、(4-シクロプロピルフェニル) - [3-[2-(トリメチルシリル)エト

キシメトキシ]ピリジン-4-イル]-メタノール (2.4g, 6.46mmol) のクロロホルム (34mL) 溶液に Dess-Martin Periodine (3.0g, 7.10mmol) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。さらに、Dess-Martin Periodine (0.3g, 0.710mmol) を加え、1.5 時間攪拌した。不溶物をろ過し、そのろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣を NH 型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 50:50) にて精製し、4-(4-シクロプロピルベンゾイル)-[3-[2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン (2.25g, 94%) を得た。次に、4-(4-シクロプロピルベンゾイル)-[3-[2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン (2.25g, 6.06mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (56mL) に p-tert-ブールエンスルホン酸 1 水和物 (3.46g, 18.2mmol) を加え、65℃ で 1 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して黄色油状の 4-(4-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヒドロキシピリジン (1.97g) を得た。続いてテトラヒドロフラン (20mL) 中の 4-(4-シクロプロピルベンゾイル)-3-ヒドロキシピリジン (1.97g) にトリエチルアミン (1.69mL, 12.1mmol) とメチルクロロホルメート (859mg, 9.09mmol) を加え、室温にて 30 分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して茶色油状の 4-(4-シクロプロピルベンゾイル)-3-メトキシカルボニルオキシピリジン (2.22g) を得た。次に、4-(4-シクロプロピルベンゾイル)-3-メトキシカルボニルオキシピリジン (2.22g) のテトラヒドロフラン (40mL)-水 (20mL) 溶液に氷冷下にて  $\text{NaBH}_4$  (1.38g, 36.4mmol) を加え、室温にて 36 時間攪拌した。反応混合物を 1M 塩酸にて pH 8.0 に調整した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 50:50) にて精製し、4-(4-シクロプロピルベンジル)-3-ヒドロキシピリジン (270mg) をえた。

ESI  $m/z$  = 248 (M+Na).

## 参考例 9

## 4-(4-メトキシカルボニルベンジル)-3-ヒドロキシピリジンの製造

- 5      3-ヒドロキシピリジン (50.0g, 0.525mol)、テトラヒドロフラン(107mL)と N,N-ジメチルホルムアミド (285mL) の混合物に t-ブトキシカリウム (65g, 0.579mol) を -15℃ にて加えた。25分後にクロロメチルメチルエーテル (44.4g, 0.552mol) を -15℃ にてゆっくり加えた。反応温度を 2 時間かけて昇温し、反応混合物を濃縮した。得られた油状物を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。
- 10   有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=50：50) にて精製し、3-(メトキシメトキシ)ピリジン (54.7g, 75%) を得た。

- 次に、3-(メトキシメトキシ)ピリジン (10.0g, 71.9mmol) とジエチルエーテル (1000ml) の混合物に -70℃ で 1.47mol/L t-ブチルリチウム n-ペンタン溶
- 15   液 (62ml, 86.2mmol) を 25 分間かけて滴下した。 -70℃ で 1 時間攪拌した後 に 4-メトキシカルボニルベンズアルデヒド (14.0g, 90.5mmol) のジエチルエーテル溶液 (80mL) を 30 分間かけて加え、 -70℃ で 1.5 時間攪拌した。室温まで温めた後に、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し
- 20   て得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=20：80) にて精製し、黄色粉末状の (4-メトキシカルボニルフェニル)-[3-(メトキシメトキシ)ピリジン-4-イル]-メタノール (2.06g, 9.4%) を得た。

- 次に、(4-メトキシカルボニルフェニル)-[3-(メトキシメトキシ)ピリジ
- 25   ン-4-イル]-メタノール (2.06g, 6.79mmol)、メタノール (35mL)、濃塩酸 (4.4mL) の混合物を 20 分間加熱還流した。室温に冷却した後に、反応液を濃縮した。残渣にメタノールと酢酸エチルを加え析出した結晶をろ過し、(4-メトキシカルボニルフェニル)-(3-ヒドロキシピリジン-4-イル)-メタノール塩酸 (1.87g, 81%) を得た。

次に、(4-メトキシカルボニルフェニル)-(3-ヒドロキシピリジン-4-イル)-メタノール塩酸 (1.87g, 5.50mmol)、メタノール (50ml)、10%パラジウム/炭素 (0.94g) の混合物を水素雰囲気下、室温で3日間攪拌した。不溶物をろ過した後、減圧下濃縮して得られた残渣を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた結晶をジエチルエーテルから再結晶し表題化合物 (1.27g, 95%) を得た。

ESI m/z = 266 (M+Na).

#### 10 参考例 10

4-[4-(2-ベンゾイルオキシエチル)ベンジル]-3-ヒドロキシピリジンの製造

4-ブロモフェニルエチルアルコール (12g, 59.7mmol)、エチルジイソプロピルアミン (11.5g, 89.5mmol) とクロロホルム (200mL) の混合物に、クロロメチルメチルエーテル (7.2g, 89.5mmol) を 0℃ にてゆっくり加えた。反応混合物を 0℃ にて 1 時間、室温にて 2.5 時間攪拌し、水に注いだ。混合物をクロロホルムで 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮してプロモ-4-(2-メトキシメトキシエチル)ベンゼン (15.1g) を得た。

次に、プロモ-4-(2-メトキシメトキシエチル)ベンゼン (12.0g, 49.0mmol) とテトラヒドロフラン (75ml) の混合物に -78℃ で 1.58mol/L n-ブチルリチウム n-ヘキサン溶液 (34ml, 53.7mmol) を 10 分間かけて滴下した。-78℃ で 1 時間攪拌した後、N,N-ジメチルホルムアミド (11.4mL, 147mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5mL) を加え、-78℃ で 1.5 時間攪拌した。室温まで温めた後に、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=80：20) にて精製し、4-(2-メトキシメトキシエチル)ベンズアルデヒド (7.0g, 74%) を得た。



次に、4-(2-メトキシメトキシエチル)ベンズアルデヒド(8.2g, 42.1mmol)とメタノール(160mL)と水(6mL)と濃塩酸(4mL)混合物を60℃で17.5時間攪拌した。室温に冷却した後に、反応液を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、メタノールを減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10~50:50)にて精製し、4-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアルデヒド(6.3g)を得た。

次に、4-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアルデヒド(6.3g, 42.2mmol)とクロロホルム(170mL)の混合物に、0℃にてトリエチルアミン(5.1g, 50.6mmol)、ベンゾイルクロリド(7.1g, 50.6mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(515mg, 4.2mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌し、酢酸エチルと水の混合物に注いだ後に、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後得られた残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:1~10:1)にて精製し、4-(2-ベンゾイルオキシエチル)ベンズアルデヒド(5.4g)を得た。

次に、3-(メトキシメトキシ)ピリジン(2.4g, 17.4mmol)とジエチルエーテル(240ml)の混合物に-70℃で1.47mol/L t-ブチルリチウム n-ペンタン溶液(15ml, 22.0mmol)を15分間かけて滴下した。-70℃で1時間攪拌した後に4-(2-ベンゾイルオキシエチル)ベンズアルデヒド(5.35g, 21.0mmol)のジエチルエーテル溶液を10分間かけて加え、-70℃で1.5時間攪拌した。室温まで温めた後に、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=20:80)にて精製し、黄色粉末状の[4-(2-ベンゾイルオキシエチル)フェニル]-[3-(メトキシメトキシ)ピリジン-4-イル]-メタノール(2.2g, 32%)を得た。

次に、[4-(2-ベンゾイルオキシエチル)フェニル]-[3-(メトキシメトキシ)ピリジン-4-イル]-メタノール(2.62g, 6.67mmol)とメタノール(34mL)のけんだく液に濃塩酸(4.3mL)を加え、反応混合物を100℃で10分攪拌した。室温

に冷却した後に、反応液を濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え析出した結晶をろ過し 2.58g の黄色結晶を得た。この結晶 (1.55g)、メタノール (40 mL)、10% パラジウム/炭素 (0.80g) の混合物を水素雰囲気下、室温で 14 時間攪拌した。不溶物をろ過した後に減圧下濃縮して得られた残渣を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣を NH 型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 50 : 50 ~ クロロホルム: メタノール = 10 : 1) にて精製し、無色粉末状の表題化合物 (0.37g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.05 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.02 (s, 2H), 4.52 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 6.98 (d,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 2H), 7.16–7.28 (m, 4H), 7.36–7.58 (m, 3H), 7.95–8.05 (m, 3H), 8.29 (s, 1H).

ESI  $m/z = 356 (M+\text{Na})$ .

#### 参考例 11

#### 15 2-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシピリジンの製造

2-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン (15g, 0.0862mol) のクロロホルム (260mL) 溶液に、0℃下にてエチルジイソプロピルアミン (18mL, 0.103mol) と 2-(トリエチルシリル)エトキシメチルクロリド (16.7mL, 0.0948mol) を加えた。その混合物を室温で 2 時間攪拌した後に、水 (50mL) を加え、析出した不溶物をろ過した。ろ液の有機層を分離後、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) にて精製し、淡黄色油状の 2-ブロモ-3-[2-(トリエチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン (20.3g, 77%) を得た。

25 次に、2-ブロモ-3-[2-(トリエチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン (2.0g, 6.57mmol) の THF (22mL) 溶液に -78℃ にて 1.47M tert-ブチルリチウムの n-ペンタン溶液 (9.6mL, 14.1mmol) をゆっくり滴下した。20 分後、反応混合物に 4-エチルベンズアルデヒド (1.0g, 7.45mmol) の THF (5mL) 溶液を滴下した。-78℃ にて 10 分攪拌した後に、室温まで温め、飽和塩化アンモニウム水溶液を加

え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）にて精製し、4-エチルフェニル-[3-[2-(トリエチルシリル)エトキシメトキシ]]ピリジン-2-イルメタノール  
5 (0.89g, 38%)を得た。

4-エチルフェニル-[3-[2-(トリエチルシリル)エトキシメトキシ]]ピリジン-2-イルメタノール(2.35g, 6.54mmol)のTHF-水(25：1；60mL)溶液にp-トルエンスルホン酸1水和物(2.8g, 16.4mmol)を加え、室温で20時間、つづいて40℃で4時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(100mL)を加え、酢酸酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、4-エチルフェニル-3-ヒドロキシピリジン-2-イルメタノール(0.62g)  
10 を得た。

4-エチルフェニル-3-ヒドロキシピリジン-2-イルメタノール(0.60g, 2.62mmol)、20%水酸化パラジウム／炭素(300mg)と酢酸(8mL)の混合物を水素雰囲気下にて76時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製し2-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシピリジン(0.46g, 82%)を無色粉末として得た。  
15

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.19 (t, J = 7.7Hz, 3H), 2.59 (q, J = 7.7Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 7.04-7.26 (m, 6H), 8.09 (m, 1H).  
20 ESI m/z=252 (M+Na).

### 参考例 1 2

25 3-(4-エチルベンジル)-4-ヒドロキシピリジンの製造

1.58M n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(30.1mL, 0.0476mol)とTHF(125mL)の混合物に-20℃にて、ジイソプロピルアミン(6.67mL, 0.0476mol)のTHF(25mL)溶液を滴下し25分間攪拌した。-78℃に冷却した後に、反応液に4-

クロロピリジン(5.4g, 0.0476mol)のTHF(25mL)溶液を滴下した。15分後、4-エチルベンズアルデヒド(6.4g, 0.0477mol)のTHF(25mL)溶液を滴下し、30分間攪拌した。室温まで温めた後に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応混合物を酢酸エチルにて2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、(4-クロロピリジン-3-イル)-(4-エチルフェニル)メタノール(8.4g, 71%)を淡黄色結晶として得た。

次に、(4-クロロピリジン-3-イル)-(4-エチルフェニル)メタノール(3.2g, 0.0129mol)のクロロホルム(45mL)溶液に、Dess-Martin periodine(6.5g, 0.0154mol)を氷冷下にて加え、反応混合物を室温にて5時間攪拌した。析出した不溶物をろ過し、そのろ液を1M NaOH(40mL)、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をNH型シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、4-クロロ-3-(4-エチルベンゾイル)ピリジン(3.4g)を黄色油状物質として得た。4-クロロ-3-(4-エチルベンゾイル)ピリジン(3.4g)と3M HCl(35mL)と30% $H_2O_2$ 2滴の混合物を6.5時間加熱還流した。室温まで冷却した後に、反応液を $Na_2CO_3$ にて中和した。析出した結晶をろ過し、酢酸エチルにて洗浄して淡黄色結晶の3-(4-エチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピリジン(2.9g, 2工程 92%)を得た。

ESI  $m/z$ =250 ( $M+Na$ ).

次に、3-(4-エチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピリジン(2.69g, 0.0118mol)、20%水酸化パラジウム/炭素(530mg)とメタノール(60mL)の混合物を水素雰囲気下にて18時間攪拌した。20%水酸化パラジウム/炭素(300mg)追加し、6時間攪拌した後、さらに20%水酸化パラジウム/炭素(340mg)追加して15時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製し3-(4-エチルベンゾイル)-4-ヒドロキシピリジン(2.09g, 83%)を無色アモルファスとして得た。

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.19 (t,  $J$ =7.7Hz, 3H), 2.59 (q,  $J$ =7.7Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 7.05 (s, 4H), 7.29 (s, 1H), 7.39 (m, 1H).

## 参考例 1 3

## 3-(4-エチルベンジル)-1H-ピラジン-2-オンの製造

- 5 1.58M n-ブチルリチウムの n-ヘキサン溶液 (19.0mL, 0.0300mol) と THF (50mL) の混合物に -78℃ にて、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (4.2g, 0.0300mol) を加え、0℃ に昇温し 20 分間攪拌した。再度、反応混合物を -78℃ に冷やした後に、2-クロロピラジン (2.5g, 0.0218mol) の THF (5mL) 溶液を滴下し、-78℃ にて 1 時間攪拌した。反応混合物に 4-エチルベンズアルデヒド (3.3g, 0.0240mol) の THF (5mL) 溶液を滴下し、30 分間攪拌した。反応混合物に濃塩酸 (10mL) とエタノール (5mL) を加えた。室温まで温めた後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に反応液を注ぎ、混合物を酢酸エチルにて 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 15 3:2) にて精製し、(2-クロロピラジン-3-イル)-(4-エチルフェニル)メタノール (3.1g, 57%) を茶色油状として得た。

- 次に、(2-クロロピラジン-3-イル)-(4-エチルフェニル)メタノール (3.1g, 0.0125mol) のトルエン (24mL) 溶液に、KOH (2.8g, 0.050mol)、 $K_2CO_3$  (1.7g, 0.0125mol)、ベンジルアルコール (1.89g, 0.0175mol) およびトリス[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]アミン (0.40g, 0.00125mol) を加え、120℃ にて 2 時間攪拌した。室温まで冷やした後に、水を反応液に注ぎ、混合物を酢酸エチルにて 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 87:13) にて精製し、2-ベンジルオキシ-3-(4-エチルベンジル)ピラジン (420mg, 11%) を黄色油状として得た。
- 25

次に、2-ベンジルオキシ-3-(4-エチルベンジル)ピラジン (420mg, 1.38mmol)、10%パラジウム炭素 (40mg) とエタノール (5mL) の混合物を水素雰囲気下にて 18 時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル= 1:2) にて精製し 3-(4-エチルベンジル)-1

H-ピラジン-2-オン(120mg, 40%)を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 3H), 2.60 (q,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 4.11 (s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.38 (m, 1H).

## 5 参考例 14

5-(エチルペンジル)-2,6-ジメチル-3H-ピリミジン-4-オンの製造

アセトアミジン塩酸 (2.86g, 0.030mol) のメタノール(86mL)溶液に、0℃にて 25wt% ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(6.48mL, 0.030mol)を加え 10 分間攪拌した。析出した結晶をセライトを通してろ過し、得られたろ液に 2-(4-エチルペンジル)アセト酢酸メチル(5.0g, 0.020mol)のメタノール(10mL)溶液を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得られた残渣に水を加え、混合物を酢酸エチルにて 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた結晶を酢酸エチルで懸濁し、ろ過して無色粉末状の表題化合物(1.49g, 31%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO):  $\delta$  1.15 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 3H), 2.14 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.52 (q,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 3.70 (s, 2H), 7.06 (s, 4H).

## 参考例 15

20 4-(4-エチルペンジル)-2H-ピリダジン-3-オン

テトラヒドロフラン (500ml) に-50℃で 1.58mol/L n-ブチルリチウム n-ヘキサン溶液 (67.4ml, 107mmol) を加えた。この溶液に-50℃で 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジンを加え、この混合物を 0℃にて 1 時間攪拌した。次に、この混合物に-60℃にて 3-クロロ-6-メトキシピリダジン (7.0g, 48.4mmol) のテトラヒドロフラン (180ml) 溶液を 20 分間かけて加えた。40 分間攪拌した後に、この混合物に 4-エチルペンズアルデヒド (7.8g, 58.1mmol) のテトラヒドロフラン (140ml) 溶液を加え、反応混合物を-60℃にて 2 時間攪拌した。これに塩酸:エタノール:テトラヒドロフラン (1:4:5、100ml)

を加え、室温まで昇温した後に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1～2：1）にて精製し、黄色油状の（4-エチルフェニル）-（3-クロロ-6-メトキシピリダジン-5-イル）-メタノールと（4-エチルフェニル）-（3-クロロ-6-メトキシピリダジン-4-イル）-メタノールの6：1混合物（10.7g, 79%）を得た。

（4-エチルフェニル）-（3-クロロ-6-メトキシピリダジン-5-イル）-メタノールと（4-エチルフェニル）-（3-クロロ-6-メトキシピリダジン-4-イル）-メタノールの6：1混合物（10.7g）、5%パラジウム/炭素（5.4g）および酢酸（80ml）のけんだく液を水素雰囲気下、室温22時間攪拌した。不溶物をろ過した後に減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2～クロロホルム：メタノール＝10：1）にて精製し、4-（4-エチルベンジル）-3-メトキシピリダジン（2.88g）および4-（4-エチルベンジル）-3-メトキシピリダジン酢酸塩（3.32g）を得た。

4-（4-エチルベンジル）-3-メトキシピリダジン（2.11g, 9.24mmol）とクロロホルム（20ml）の混合物にトリメチルシリルヨード（1.45ml, 10.2mmol）を加え、この反応混合物を60℃にて25時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応液にメタノールを加えこれを濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）にて精製し、表題化合物を黄色粉末（1.36g, 69%）として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ）： $\delta$  1.22 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.63 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.90 (s, 2H), 6.79 (d, 1H), 7.15-7.20 (m, 4H), 7.66 (d, 2H), 10.7 (brs, 1H).

ESI  $m/z$  = 237 ( $\text{M}+\text{Na}$ ).

#### 参考例 16

4-（4-エチルベンゾイル）-3-ヒドロキシピリジンの製造

ジメチルスルホキシド(15mL)中の *o*-イオドキシベンゾイックアシド (IBX) 溶液に (4-エチルフェニル)-[3-[2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン-4-イル]-メタノール (参考例 6 にて合成; 3.0g, 8.34mmol) のテ  
5   トラヒドロフラン(20mL)溶液を加え、反応混合物を室温で 17.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶をろ過し、酢酸エチルで洗った。そのろ液を水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して 4-(4-エチルベンゾイル)-[3-[2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン (3.4g) を得た。

- 10   次に、4-(4-エチルベンゾイル)-[3-[2-(トリメチルシリル)エトキシメトキシ]ピリジン (3.4g)、*p*-トルエンスルホン酸 1 水和物 (3.46g, 18.2mmol) 及びテトラヒドロフラン(60mL)の混合物を、80℃で 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 50 : 50) にて精製し、表題化合物 (1.57g, 83%)  
15   を得た。

ESI  $m/z$  = 228 (M+H), 226 (M-H)

## 20   参考例 17

2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノースの製造

- 1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-*O*-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (34.0g, 0.0837mol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (200 mL) 溶液に、メチル  
25   ヒドラジン (6.70mL, 0.125mol)、酢酸 (7.2mL, 0.125mol) 及び *N,N*-ジメチルホルムアミド (25mL) の混合物を氷冷下加えた。反応液を室温にて 2.5 時間攪拌した後に、反応液に 0.5M HCl (300mL) を氷冷下にて加え、これを酢酸エチル (250mL) で 2 回抽出した。合わせた有機相を水 (200mL)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水 (100mL)、水 (100mL)、飽和食塩水 (100mL) の順で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>、活性炭 1 g を加えた。不溶物をろ過



した後に、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をイソプロピルエーテル(70mL)から結晶化し、2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -アセチル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノース(26.9g, 88%)を無色結晶として得た。

## 5 実施例

以下に実施例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの記載によって限定的に解釈されるものではない。

### 実施例 1

- 10 4'-(4'-エチルベンジル)-5'-メチル-1'-H-ピラゾール-3'-イル 2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -アセチル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドの製造

- 15 2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース(937mg, 2.6mmol)、1, 2-ジヒドロ-4-(4-エチルベンジル)-5-メチル-3-H-ピラゾール-3-オン(2.78g, 12.9mmol)及びトリフェニルホスフィン(1.35g, 5.1mmol)のテトラヒドロフラン(14mL)溶液にジエチルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、5.1mmol)を室温で滴下した。室温にて4時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:50~35:65)にて精製し、淡黄色アモルファス状の表題化合物(292mg, 20%)を得た。

- 25  $^1\text{H}$ -NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.19 (t,  $J$  = 7.6Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.58 (q,  $J$  = 7.6Hz, 2H), 3.28-3.37 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.34 (dd,  $J$  = 5.0 and 12.0Hz, 1H), 3.50-3.64 (m, 2H), 5.13 (dd,  $J$  = 8.9 and 9.3Hz, 1H), 5.38 (dd,  $J$  = 9.3 and 10.1Hz, 1H), 5.55 (dd,  $J$  = 8.6 and 8.9Hz, 1H), 5.81 (d,  $J$  = 8.6Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 4H).

ESI  $m/z$ =561 (M-H).

## 実施例 2

1' - アセチル - 4' - [(3' - フルオロ - 4' - メトキシフェニル) メチル] -  
5' - メチル - 1' H - ピラゾール - 3' - イル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - ア  
セチル - 5 - チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシドの製造

5

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノース  
(629mg, 1.73mmol)、1 - アセチル - 4 - [(3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル)  
メチル] - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (960mg,  
3.45mmol)、トリフェニルホスフィン (601mg, 2.29mmol) 及びテトラヒドロフラン  
10 (7.9mL) の混合物に、0℃下で、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40%  
トルエン溶液、2.04mL, 3.45mmol) をゆっくり滴下した。室温で2時間攪拌した後  
に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサ  
ン：酢酸エチル=7：3)にて精製し、無色アモルファス状の表題化合物(647mg,  
60%)を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.94 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.05 (s, 3H) 2.06  
(s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.85 (s,  
3H), 4.14 (dd,  $J = 4.2$  and 11.9Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J = 5.4$  and 11.9Hz, 1H),  
5.18 (dd,  $J = 9.4$ , 7.9Hz, 1H), 5.39 (t,  $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.50 (t,  $J = 7.9$ Hz,  
1H), 5.96 (d,  $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.80-6.89 (m, 3H).

20 ESI  $m/z = 647$  (M+Na).

mp 118.0-122.0℃.

## 実施例 3

4' - (4' - エチルベンジル) - 1' - イソプロピル - 5' - メチル - 1' H -  
25 ピラゾール - 3' - イル 5 - チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノース  
(200mg, 0.55mmol)、4 - (4 - エチルベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - イソプロ  
ピル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール (425mg, 1.36mmol) 及びトリフェニルホス

フィン (288mg, 1.10mmol) のトルエン (5mL) 懸濁液にジエチルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、478mg, 1.10mmol) を氷冷下滴下した。室温にて13時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) にて精製し、4'-(4'-エチルベンジル)-1'-イソプロピル-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの粗生成物 (58mg) を得た。4'-(4'-エチルベンジル)-1'-イソプロピル-5'-メチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの粗生成物 (50mg) のメタノール (2mL) 溶液に室温でナトリウムメトキシド (18mg, 0.3mmol) を加えた。室温で14時間攪拌した後に溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=50:1~25:1~20:1) にて精製し、無色粉末状の表題化合物 (11mg, 5%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ 1.18 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.37 (d, J = 6.7Hz, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.57 (q, 7.6Hz, 2H), 2.71-2.80 (m, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.65 (d, J = 3.6Hz, 2H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 5.40 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 4H).

ESI m/z=435 (M-H).

mp 54.0-58.5°C.

#### 実施例 4

4'-(4'-エチルベンジル)-1'-イソプロピル-5'-トリフルオロメチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (237mg, 0.650mmol)、4-(4-エチルベンジル)-3-ヒドロキシ-1-イソプロピル-5-トリフルオロメチル-1'H-ピラゾール (W00236602 にしたがって合

成; 84mg, 0.269mmol) 及びトリフェニルホスフィン (170mg, 0.650mmol) のトルエン (2.3mL) 懸濁液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、33mg, 0.650mmol) を氷冷下滴下した。室温にて15時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=70:30) にて精製し、4'-(4'-エチルペンジル)-1'-イソプロピル-5'-トリフルオロメチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシド (67mg, 38%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.19 (t, J = 7.7Hz, 3H), 1.42 (d, J = 6.5Hz, 6H), 1.91 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.59 (q, J = 7.7Hz, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.71 (brd, J = 0.93Hz, 2H), 4.15 (dd, J = 4.0, 11.8Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 5.3, 11.8Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 8.3, 9.3Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 9.3, 9.9Hz, 1H), 5.54 (t, J = 8.3Hz, 1H), 5.85 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.08 (s, 4H).

ESI m/z = 681 (M+Na).

#### 実施例 5

1'-シクロブチル-4'-(4'-エチルペンジル)-5'-トリフルオロメチル-1'H-ピラゾール-3'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (49mg, 0.134mmol)、1-シクロブチル-4-(4-エチルペンジル)-3-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチル-1'H-ピラゾール (29mg, 0.0894mmol) 及びトリフェニルホスフィン (35mg, 0.134mmol) のテトラヒドロフラン (0.5mL) 溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、0.079mL, 0.134mmol) を氷冷下滴下した。室温にて15時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) にて精製し、表題化合物 (27mg, 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.19 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.70–1.85 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.26–2.39 (m, 2H), 2.58 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.58–2.75 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.70 (brs, 2H), 4.15 (dd,  $J = 4.2, 11.9\text{Hz}$ , 1H), 4.28 (dd,  $J = 5.4, 11.9\text{Hz}$ , 1H), 4.73 (m, 1H), 5.19 (dd,  $J = 8.1, 9.1\text{Hz}$ , 1H), 5.40 (dd,  $J = 9.1, 9.8\text{Hz}$ , 1H), 5.55 (t,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.92 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (s, 4H).  
ESI  $m/z = 693(\text{M}+\text{Na})$ .

### 実施例 6

10 4' – (4' – エチルベンジル) ピリジン – 3' – イル 2, 3, 4, 6 – テトラ –  
ー アセチル – 5 – チオ –  $\beta$  – D – グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6 – テトラ – O – アセチル – 5 – チオ – D – グルコピラノース (1.5g, 4.12mmol)、4 – (4 – エチルベンジル) – 3 – ヒドロキシピリジン (2.63g, 12.3mmol)、トリフェニルホスフィン (2.16g, 8.24mmol) 及びトルエン (15mL) の混合物に、氷冷下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40% トルエン溶液、4.16g) をゆっくり滴下した。室温で 21 時間攪拌した後に、反応液を濃縮し得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 90) 及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50 ~ 40 : 60 ~ 30 : 70) にて精製し、淡黄色アモルファス状の表題化合物 (477mg, 21%) を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.22 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.95 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.62 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.25–3.35 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.15 (dd,  $J = 3.6$  and  $12.0\text{Hz}$ , 1H), 4.21 (dd,  $J = 5.5$  and  $12.0\text{Hz}$ , 1H), 5.18 (dd,  $J = 8.9$  and  $9.4\text{Hz}$ , 1H), 5.39 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 5.40 (dd,  $J = 9.4\text{Hz}$ ,  $10.4\text{Hz}$ , 1H), 5.64 (dd,  $J = 8.7$  and  $8.9\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.13 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 8.22 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.46 (s, 1H).  
ESI  $m/z = 582(\text{M}+\text{Na})$ .

## 実施例 7

4' - (4' - メトキシカルボニルベンジル) ピリジン - 3' - イル 2, 3, 4, 6  
- テトラ - O - アセチル - 5 - チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシドの製造

5

- 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノース  
(1.57g, 4.32mmol)、4 - (4 - メトキシカルボニルベンジル) - 3 - ヒドロキシピ  
リジン (0.70g, 2.88mmol) 及びトリフェニルホスフィン (1.13g, 4.32mmol) のテ  
トラヒドロフラン (7.0mL) 溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40% ト  
ルエン溶液、2.17g, 4.32mmol) を 0℃ で滴下した。室温にて 15 時間攪拌した後  
10 に、反応液を濃縮して得られた残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(ヘキサン:酢酸エチル = 2:3) にて精製し、さらに NH 型シリカゲルカラムクロマ  
トグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:3) にて 2 度精製し表題化合物 (323mg,  
19%) を得た。
- 15  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.95 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s,  
3H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.12 (dd,  $J$  = 3.6 and  
11.8Hz, 1H), 4.30 (dd,  $J$  = 5.4 and 11.8Hz, 1H), 5.19 (dd,  $J$  = 8.7 and 9.3Hz,  
1H), 5.39 (dd,  $J$  = 9.3Hz, 10.4Hz, 1H), 5.41 (d,  $J$  = 8.7Hz, 1H), 5.60 (t,  $J$   
= 8.7Hz, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 5.0Hz, 1H), 7.23 (d,  $J$  = 8.5Hz, 2H), 7.98 (d,  $J$   
20 = 8.5Hz, 2H), 8.24 (d,  $J$  = 5.0Hz, 1H), 8.49 (s, 1H).  
ESI  $m/z$  = 612 ( $M+\text{Na}$ ).

## 実施例 8

- 4' - [4' - (2' - ベンゾイルオキシエチル) ベンジル] ピリジン - 3' - イル  
25 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシドの  
製造

2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ - D - グルコピラノース  
(2.13g, 5.85mmol)、4 - [4 - (2 - ベンゾイルオキシエチル) ベンジル] - 3 - ヒ

ドロキシピリジン (1.30g, 3.90mmol) 及びトリフェニルホスフィン (1.53g, 5.85mmol) のテトラヒドロフラン (7.0mL) 溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、2.96g, 5.85mmol) を 0℃で滴下した。室温にて 3 時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣を中性シリカゲルカラムクロマト

5 グラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:3) にて精製し、さらに NH 型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:2) にて精製し表題化合物とトリフェニルホスフィンオキシドの混合物として (1.66g) を得た。この物をこれ以上精製することなく実施例 16 に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.95 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.01 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 4.15 (dd, *J* = 3.9 and 12.0Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 5.6 and 12.0Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 7.0Hz, 2H), 5.18 (dd, *J* = 9.0 and 9.5Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 8.6Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 9.5Hz, 10.2Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 8.6 and 9.0Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 4.8Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.2Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.2Hz, 2H), 7.99-8.02 (m, 2H),

15 8.23 (d, *J* = 4.2Hz, 1H), 8.45 (s, 1H).

ESI *m/z* = 702 (M+Na).

#### 実施例 9

3'-(4'-エチルベンジル)-1'-H-ピラジン-2'-イル 2,3,4,6

20 -テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (408mg, 1.12mmol)、3-(4-エチルベンジル)-1-H-ピラジン-2-オン (120mg, 0.560mmol) 及びトリフェニルホスフィン (195mg, 0.743mmol) のトルエン

25 (2.0mL) 溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40%トルエン溶液、0.662mL, 1.12mmol) を 0℃で滴下した。室温にて 2 時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=70:30) にて精製し、無色油状の表題化合物 (200mg, 64%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.19 (t, *J* = 7.5Hz, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.03 (s,

3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.60 (q,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.38 (m, 1H),  
 4.02-4.38 (m, 3H), 4.30 (dd,  $J = 5.3, 12.0\text{Hz}$ , 1H), 5.20 (dd,  $J = 8.5, 9.3\text{Hz}$ ,  
 1H), 5.45 (dd,  $J = 9.3, 10.1\text{Hz}$ , 1H), 5.64 (t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.30 (d,  $J =$   
 8.5Hz, 1H), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.19-7.21 (m, 2H), 8.00 (d,  $J = 2.7\text{Hz}$ , 2H),  
 5 8.18 (d,  $J = 2.7\text{Hz}$ , 1H).  
 ESI  $m/z = 583 (M+Na)$ .

### 実施例 10

5'-(エチルベンジル)-2', 6'-ジメチル-3'-H-ピリミジン-4'-イ  
 10 ル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシ  
 ドの製造

2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース  
 (677mg, 1.86mmol)、5-(エチルベンジル)-2, 6-ジメチル-3'-H-ピリミジ  
 15 ン-4-オン (300mg, 1.23mmol) 及びトリフェニルホスフィン (324mg, 1.24mmol)  
 のテトラヒドロフラン(4.0mL)溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート  
 (40%トルエン溶液、1.1mL, 1.86mmol)を0℃で滴下した。室温にて14時間攪拌  
 した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 (ヘキサン:酢酸エチル=60:40)にて精製し、淡黄色油状の表題化合物  
 20 (180mg, 25%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.19 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.83 (s, 3H), 1.94 (s,  
 3H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.58 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.60  
 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.82 (d,  $J = 15.5\text{Hz}$ , 1H), 3.92 (d,  $J = 15.5\text{Hz}$ , 1H),  
 4.14 (m, 1H), 4.27 (dd,  $J = 5.4, 11.8\text{Hz}$ , 1H), 5.19 (dd,  $J = 8.4, 9.2\text{Hz}$ , 1H),  
 25 5.38 (dd,  $J = 9.2, 9.9\text{Hz}$ , 1H), 5.51 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.47 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ,  
 1H), 6.96-6.98 (m, 2H), 7.06-7.08 (m, 2H).  
 ESI  $m/z = 611 (M+Na)$ .

### 実施例 11



4' - [(3' - フルオロ - 4' - メトキシフェニル) メチル] - 5' - メチル -  
1' H - ピラゾール - 3' - イル 5 - チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシドの製造

1' - アセチル - 4' - [(3' - フルオロ - 4' - メトキシフェニル) メチル]  
5 - 5' - メチル - 1' H - ピラゾール - 3' - イル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O -  
アセチル - 5 - チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシド (556mg, 0.890mmol) とメタノール  
(6 mL) の混合物に 25wt% ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (0.096mL) を  
加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液にドライアイスを加え中和し、濃縮し  
て得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール  
10 = 5 : 1) にて精製し、無色粉末状の表題化合物 (261mg, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  : 2.06 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.25 (t,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 3.56 (t,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.68–3.79 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (dd,  $J$  = 3.9 and 11.5Hz, 1H), 5.41 (d,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 6.87–6.97 (m, 3H).  
ESI  $m/z$  = 437 (M+Na).

15 mp 145.0–147.0°C.

## 実施例 12

1' - アセチル - 4' - [(3' - フルオロ - 4' - メチルフェニル) メチル] -  
5' - メチル - ピラゾール - 3' - イル 5 - チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシド  
20 の製造

テトラヒドロフラン (5.0mL) 中の 4' - [(3' - フルオロ - 4' - メチルフェニル) メチル] - 5' - メチル - 1' H - ピラゾール - 3' - イル 5 - チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシド (150mg, 0.376mmol) 懸濁液に、無水酢酸 (0.05mL) と酢酸  
25 (0.05mL) を加え 72 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 10 : 1) にて精製し、無色粉末状の表題化合物 (89mg, 54%) を得た。

ESI  $m/z$  = 463 (M+Na).

mp 184.0–194.0°C (decomp.).

## 実施例 1 3

1' - エトキシカルボニル - 4' - [(4' - メトキシフェニル) メチル] - 5' -  
 メチル - ピラゾール - 3' - イル 6 - O - エトキシカルボニル - 5 - チオ -  $\beta$   
 5 - D - グルコピラノシドの製造

4' - [(4' - メトキシフェニル) メチル] - 5' - メチル - 1' H - ピラゾール - 3' - イル 5 - チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシド (59mg, 0.149mmol) とコリジン (1.0mL) の混合物にクロロ炭酸エチル (49mg, 0.449mmol) を加え室温で 16 時間攪拌した。反応液を 10% クエン酸で中和した後に酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) にて精製し、無色粉末状の表題化合物 (32mg, 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (500MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$ : 1.26 (t,  $J$  = 7.3Hz, 3H), 1.41 (t,  $J$  = 6.7Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.11 (ddd,  $J$  = 3.7, 6.7 and 9.8Hz, 1H), 3.32 (dd,  $J$  = 8.6 and 9.2Hz, 1H), 3.56 (dd,  $J$  = 9.2 and 9.8Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.75 (t,  $J$  = 8.6Hz, 1H), 4.15 (q,  $J$  = 6.7Hz, 2H), 4.32 (dd,  $J$  = 6.7 and 11.6Hz, 1H), 4.40-4.48 (m, 3H), 5.78 (d,  $J$  = 8.6Hz, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.09 (m, 2H).  
 ESI  $m/z$  = 563 (M+Na).

mp 106.0-110.0°C.

## 実施例 1 4

4' - (4' - エチルベンジル) ピリジン - 3' - イル 5 - チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシドの製造

25

4' - (4' - エチルベンジル) ピリジン - 3' - イル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシド (438mg, 0.78mmol) 及びメタノール (5mL) の混合物にナトリウムメトキシド (8mg, 0.15mmol) を室温に加え 2-3 時間攪拌した。少量のドライアイスを加えて反応液を中和した後に、反応液

を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝9：1）にて精製し、無色粉末状の表題化合物（230mg, 82%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.20 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.60 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.93–3.03 (m, 1H), 3.60 (dd,  $J = 9.2$  and  $10.0\text{Hz}$ , 1H), 3.76–4.10 (m, 5H),  
 5 5.32 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.08–7.16 (m, 4H), 8.08 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.53 (s, 1H).

ESI  $m/z = 414$  (M+Na).

mp 184.0–187.0°C.

#### 10 実施例 15

4' – (4' – エチルベンジル) ピリジン – 3' – イル 5 – チオ –  $\beta$  – D – グルコピラノシドの製造 No2

2, 3, 4, 6 – テトラ – O – アセチル – 5 – チオ – D – グルコピラノース  
 15 (481mg, 1.32mmol)、4 – (4 – エチルベンジル) – 3 – ヒドロキシピリジニウムボラン (200mg, 0.881mmol) 及びトリフェニルホスフィン (230mg, 1.32mmol) のテトラヒドロフラン (2.5mL) 溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40% トルエン溶液、0.781mL, 1.32mmol) を 0°C で滴下した。室温にて 2.5 時間攪拌した後、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、無色油状の 4 – (4 – エチルベンジル) – 3 – (2, 3, 4, 6 – テトラ – O – アセチル – 5 – チオ –  $\beta$  – D – グルコピラノシルオキシ) ピリジニウムボランの粗精製物 (440mg) を得た。この粗精製物にトリエチルアミン：メタノール：水 (2：1：1, 3 mL) を加え、混合物を室温にて 24 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得た残渣に、精製することなく、メタ  
 25 ノール (1.8mL) と 2M HCl (1.8mL) を加え室温にて 30 分攪拌した。反応液に氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、クロロホルム (5mL x 4) にて抽出した。有機層を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝7：1）にて精製し、表題化合物 (30mg, 9%) を得た。

## 実施例 16

4'-[4'-(2'-ヒドロキシエチル)ベンジル]ピリジン-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

- 5 実施例 8 で得られた 4'-[4'-(2'-ベンゾイルオキシエチル)ベンジル]ピリジン-3'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの粗生成物 (1.66g) とメタノール (10mL) の混合物に 1 M NaOMe (0.25mL) を加え、反応液を室温で加え 23 時間攪拌した。少量のドライアイスを加えて反応液を中和した後に、反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=5：1) にて精製し、表
- 10 題化合物と α アイソマーの 5：1 の混合物として (193mg, 12%) を得た。この混合物にピリジン (4mL) と無水酢酸 (0.44mL) を加えた。反応液を 2 時間攪拌し、濃縮した。残渣にトルエンを加え再度濃縮した。得られた残渣を NH 型シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：3) にて精製し 4'-[4'-(2'-アセチルオキシエチル)ベンジル]ピリジン-3'-イル 2,3,4,6-
- 15 テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシド (185mg, 63%) を得た。4'-[4'-(2'-アセチルオキシエチル)ベンジル]ピリジン-3'-イル 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシド (185mg, 0.300mmol) とトリエチルアミン：メタノール：水 (5：1：1, 7 mL)
- 20 の混合物を室温にて 17 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得た残渣を、中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=5：1) にて精製し、表題化合物 (62mg, 51%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 2.78 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 9.0 and 10.3Hz, 1H), 3.72 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.78 (dd, J = 6.0, 11.8Hz, 1H), 3.83 (t, J = 8.9Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 3.7, 11.8Hz, 1H), 3.93-4.09 (m, 2H), 5.31 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.09 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 4H), 8.13 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.52 (s, 1H).

ESI m/z = 430 (M+Na).

mp 194.5-195.0°C

## 実施例 17

4' - [4' - (1' - ヒドロキシ - 1' - メチル - エチル) ベンジル] ピリジン - 3' - イル 5 - チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシドの製造

5

4' - (4' - メトキシカルボニルベンジル) ピリジン - 3' - イル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシド (241mg, 0.409mmol) とテトラヒドロフラン (3mL) の混合物に 1mmol/mL MeMgBr のテトラヒドロフラン溶液 (4.1mL, 4.1mmol) を -20℃ にて加えた。1.5 時間かけて室温まで昇温した後に、1mmol/mL MeMgBr のテトラヒドロフラン溶液 (1.5mL, 1.5mmol) を -20℃ にて加えた。反応混合物を室温にて 1.5 時間攪拌した後に、再度 1mmol/mL MeMgBr のテトラヒドロフラン溶液 (2.5mL, 2.5mmol) を -20℃ にて加えた。30 分後、反応混合物を酢酸にて中和後、濃縮し、得られた残渣を中性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 10:1 ~ 5:1) にて精製し、表題化合物 (116mg, 67%) を無色油状物として得た。

15

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.50 (s, 6H), 2.93-3.03 (m, 1H), 3.59 (t,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J$  = 6.4, 11.3Hz, 1H), 3.84 (t,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J$  = 3.6, 11.3Hz, 1H), 3.98-4.11 (m, 2H), 5.32 (d,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 7.10 (d,  $J$  = 4.9Hz, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 8.5Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.5Hz, 2H), 8.03 (d,

20

$J$  = 4.9Hz, 1H), 8.53 (s, 1H).

ESI  $m/z$  = 444 (M+Na), 420 (M-H).

## 実施例 18

3' - (4' - エチルベンジル) - 1' H - ピラジン - 2' - イル 5 - チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシドの製造

25

3' - (4' - エチルベンジル) - 1' H - ピラジン - 2' - イル 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル - 5 - チオ -  $\beta$  - D - グルコピラノシド (180mg, 0.321mmol) とメタノール (3mL) の混合物に 1M ナトリウムメトキシドのメタノール

溶液 (0.032mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液をドライアイスを加え中和し、析出した沈殿物をろ過し、無色粉末状の表題化合物 (44mg) を得た。さらにろ液濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) にて精製し、無色粉末状の表題化合物 (50mg, total 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.18 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.58 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.94 (m, 1H), 3.60 (dd,  $J = 8.9, 9.9\text{Hz}$ , 1H), 3.74 (dd,  $J = 6.2$  and  $11.3\text{Hz}$ , 1H), 3.87 (t,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 3.91 (dd,  $J = 3.7$  and  $11.3\text{Hz}$ , 1H), 4.02 (d,  $J = 14.0\text{Hz}$ , 1H), 4.22 (d,  $J = 14.0\text{Hz}$ , 1H), 6.15 (d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (m,  $J_{\text{AB}} = 7.9\text{Hz}$ , 2H), 7.19 (m,  $J_{\text{AB}} = 7.9\text{Hz}$ , 2H), 8.05–8.08 (m, 2H).

ESI  $m/z = 415$  (M+Na)

mp 181.0–183.5°C

#### 実施例 19

5'-(エチルベンジル)-2',6'-ジメチル-3'-H-ピリミジン-4'-イル  
5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシドの製造

5'-(エチルベンジル)-2',6'-ジメチル-3'-H-ピリミジン-4'-イル  
2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシ  
ド (160mg, 0.271mmol) とメタノール (3mL) の混合物に 1M ナトリウムメトキシドの  
メタノール溶液 (0.027mL) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液をドライ  
アイスを加え中和し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
ィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) にて精製し、無色粉末状の表題化合物  
(62mg, 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.18 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.35 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.57 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.99 (m, 1H), 3.57 (dd,  $J = 8.9, 9.9\text{Hz}$ , 1H), 3.74 (dd,  $J = 6.4$  and  $11.5\text{Hz}$ , 1H), 3.80 (t,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 3.85 (d,  $J = 15.2\text{Hz}$ , 1H), 3.93 (dd,  $J = 3.9$  and  $11.5\text{Hz}$ , 1H), 4.05 (d,  $J = 15.2\text{Hz}$ , 1H), 6.33 (d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.04–7.10 (m, 4H).

ESI  $m/z$  = 443 (M+Na)

mp 143.0–147.5°C

## 実施例 20

5 6'-(N-アセチルアミノ)-3'-(4'-エチルベンジル)ピリジン-2'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース (1.01g, 2.77mmol)、6-(N-アセチルアミノ)-3-(4-エチルベンジル)-1H-ピリジン-2-オン (W003000712 に従って合成; 500mg, 1.85mmol) 及びトリフェニルホスフィン (720mg, 2.77mmol) のテトラヒドロフラン (4.5mL) 溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40% トルエン溶液、1.40g, 2.77mmol) を 0°C で滴下した。室温にて 15 時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1~1:2) にて精製し、6'-(N-アセチルアミノ)-3'-(4'-エチルベンジル)ピリジン-2'-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシド (520mg, 46%) を得た。ESI  $m/z$  = 639 (M+Na), 615 (M-H)。

10

15

6'-(N-アセチルアミノ)-3'-(4'-エチルベンジル)ピリジン-2'-イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシド (520mg, 0.843mmol) とトリエチルアミン:メタノール:水 (5:1:1、1.4mL) の混合物を室温にて 43 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=5:1) にて精製し、表題化合物 (223mg, 58%) を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.20 (t,  $J$  = 7.6Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.59 (q,  $J$  = 7.6Hz, 2H), 2.91 (ddd,  $J$  = 3.6, 6.5 and 10.3Hz, 1H), 3.58 (t,  $J$  = 9.9Hz, 1H), 3.70–3.98 (m, 5H), 6.16 (d,  $J$  = 8.7Hz, 1H), 7.08–7.13 (m, 4H), 7.38 (d,  $J$  = 7.9Hz, 1H), 7.62 (brd,  $J$  = 7.9Hz, 1H)。

25

ESI  $m/z$  = 471 (M+Na), 447 (M-H)。

## 実施例 21

4'-(4'-エチルベンジル)-ピリダジン-3'-イル 5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース  
 5 (3.13g, 8.58mmol)、4-(4'-エチルベンジル)-2H-ピリダジン-3-オン  
 (1.22g, 5.72mmol)及びトリフェニルホスフィン (2.25g, 8.58mmol)のテトラヒド  
 ロフラン(14mL)溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、  
 4.33g, 8.58mmol)を0℃で滴下した。室温にて15時間攪拌した後に、反応液を  
 濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エ  
 10 チル=1:1)にて精製し、4'-(4'-エチルベンジル)-ピリダジン-3'-  
 イル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノ  
 シド(1.47g)を粗精製物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.23 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.02 (s,  
 3H), 2.06 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.63 (q, J = 7.6Hz, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.82  
 15 (m, 2H), 4.15 (dd, J = 3.9, 11.7Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 5.5, 11.7Hz, 1H), 5.22  
 (dd, J = 8.3, 9.2Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 9.2, 9.9Hz, 1H), 5.66 (t, J = 8.3Hz,  
 1H), 6.65 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.06-7.08 (m, 3H), 7.16-7.18 (m, 2H), 8.76  
 (d, J = 4.7Hz, 2H).

ESI m/z = 561 (M+H), 583 (M+Na).

20 4'-(4'-エチルベンジル)-ピリダジン-3'-イル 2, 3, 4, 6-テ  
 トラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシド(1.24g)とトリエチ  
 ルアミン:メタノール:水(5:1:1, 35mL)の混合物を室温にて18時間  
 攪拌した。反応混合物を濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 (クロロホルム:メタノール=5:1)にて精製し、さらにNH型シリカゲルカラ  
 25 ムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=5:1)にて精製し表題化合  
 物(247mg, 11%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.21 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.62 (q, J = 7.6Hz, 2H),  
 3.00 (m, 1H), 3.35 (t, J = 9.9Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 9.0, 9.9Hz, 1H), 3.80  
 (dd, 1H), 3.87-3.93 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 6.37 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.17



(s, 4H), 7.24 (d,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 1H), 8.68 (d,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 1H).

ESI  $m/z = 415$  (M+Na).

## 実施例 2 2

- 5 4'-(4'-エチルベンゾイル)ピリジン-3'-イル 2,3,4,6-テトラ  
 O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース  
 (0.53g, 1.47mmol)、4-(4-エチルベンゾイル)-3-ヒドロキシピリジン  
 10 (1.0g, 4.40mmol)、トリフェニルホスフィン (0.77g, 2.94mmol) 及びトルエン  
 (5mL) の混合物に、氷冷下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40%トル  
 エン溶液、1.74mL, 2.94mmol) をゆっくり滴下した。室温で4時間攪拌した後に、  
 反応液を濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサ  
 ン:酢酸エチル=2:3) にて精製し、淡黄色アモルファス状の表題化合物 (570mg,  
 15 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.27 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.87 (s, 3H), 1.94 (s,  
 3H), 2.02 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.73 (q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.26 (m, 1H), 4.12  
 (dd,  $J = 3.7, 12.0\text{Hz}$ , 1H), 4.28 (dd,  $J = 5.6, 12.0\text{Hz}$ , 1H), 5.24 (dd,  $J = 9.3,$   
 10.0Hz, 1H), 5.30-5.32 (m, 2H), 7.21 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.62-7.71 (m, 4H),  
 20 8.47 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.72 (s, 1H).

ESI  $m/z = 596$  (M+Na).

## 実施例 2 3

- 1'-フェニル-1'-H-1',2',4'-トリアゾール-3'-イル 2,3,  
 25 4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-β-D-グルコピラノシドの製造

2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-5-チオ-D-グルコピラノース  
 (677mg, 1.86mmol)、3-ヒドロキシ-1'-フェニル-1'-H-1,2,4-トリアゾ  
 ール (200mg, 1.24mmol) (BioNet 社から購入)、及びトリフェニルホスフィン

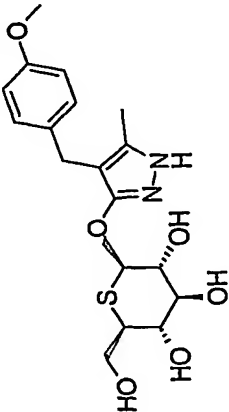
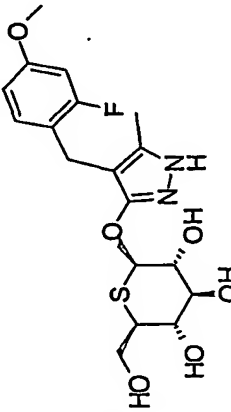
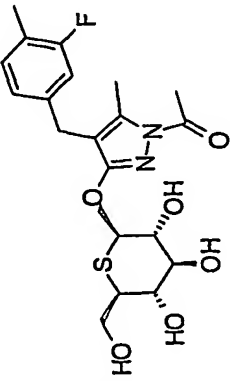
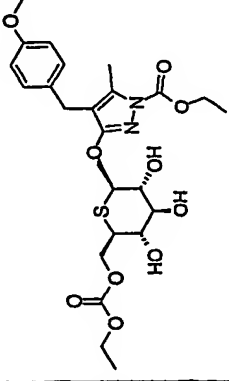
(324mg, 1.24mmol)のテトラヒドロフラン(4.0mL)溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート(40%トルエン溶液、1.1mL, 1.86mmol)を0℃で滴下した。室温にて2時間攪拌した後に、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=60:40-50:50)にて精製し、無  
5 色油状の表題化合物(240mg, 38%)を得た。

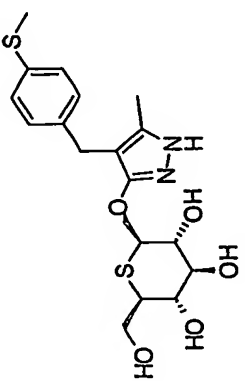
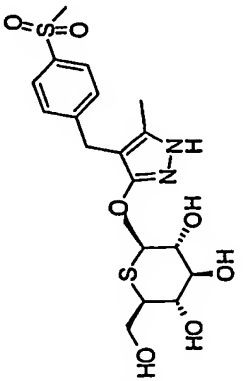
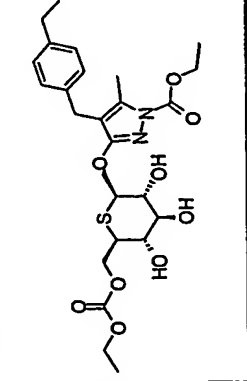
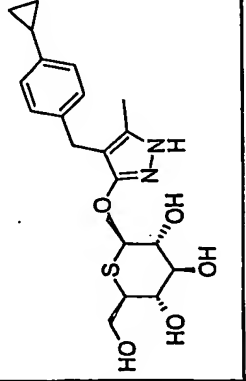
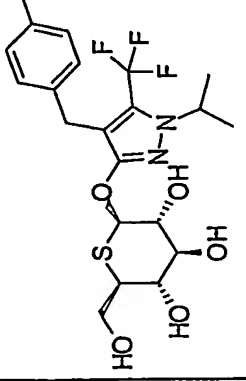
$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.03 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.37 (ddd,  $J = 4.4, 5.3, 9.4\text{Hz}$ , 1H), 4.20 (dd,  $J = 4.4, 11.8\text{Hz}$ , 1H), 4.35 (dd,  $J = 5.3, 11.8\text{Hz}$ , 1H), 5.21 (dd,  $J = 8.4, 9.4\text{Hz}$ , 1H), 5.43 (t,  $J = 9.4\text{Hz}$ , 1H), 5.59 (dd,  $J = 7.9, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.00 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.38  
10 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H), 8.28 (s, 1H).

ESI  $m/z = 530 (\text{M}+\text{Na})$ .

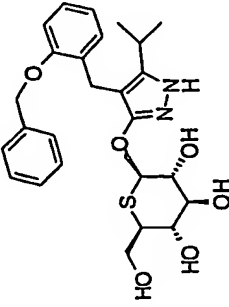
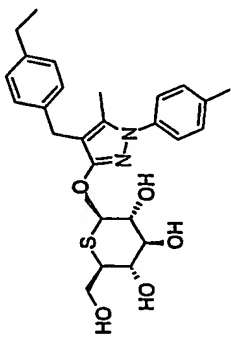
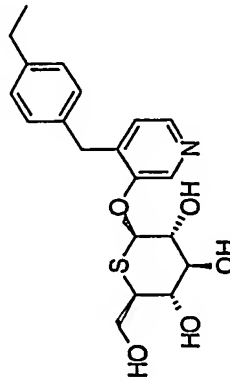
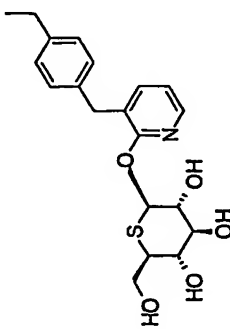
相当する出発原料と反応物を用い、上記実施例と同様な操作を行なうことにより、下記表に示す本発明化合物を得た。上記実施例化合物と合わせ、本発明化合物の好ましい化合物を表1に示した。  
15

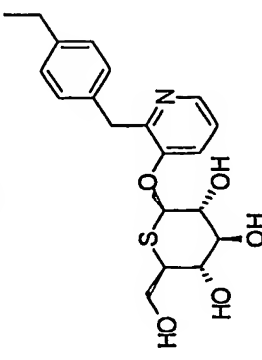
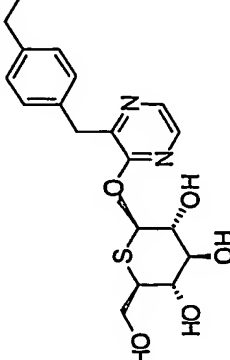
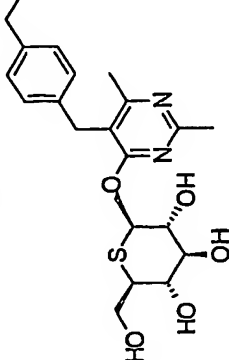
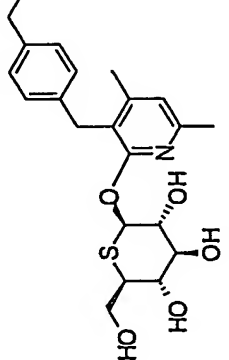
化合物 番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR, MS, mp
化合物 1		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.18 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.37 (d, J = 6.7Hz, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.57 (q, 7.6Hz, 2H), 2.71-2.80 (m, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 3.65 (d, J = 3.6Hz, 2H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.84-3.92 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 5.40 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 4H). ESI m/z=435 (M-H) mp 54.0-58.5°C
化合物 2		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.18 (t, J = 7.8Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.57 (q, J = 7.8Hz, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.65 (d, J = 8.0Hz, 2H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 4.0, 11.5Hz, 1H), 5.39 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.03-7.10 (m, 4H). ESI m/z=393 (M-H) mp 158.0-160.0°C
化合物 3		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2.06 (s, 3H), 2.18 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.25 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.74 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 5.9, 11.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 3.7, 11.5 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.07 (t, J = 7.93 Hz, 1H). ESI m/z=421 (M+Na) mp 159.0-162.0°C
化合物 4		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2.06 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.25 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.68-3.79 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.89 (dd, J = 3.9, 11.5 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87-6.97 (m, 3H). ESI m/z=437 (M+Na) mp 145.0-147.0°C

化合物 5		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2.05 (s, 3 H), 2.82 (m, 1 H), 3.24 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 3.55 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 3.62 (m, 2 H), 3.68-3.79 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.89 (dd, J = 3.7, 11.5 Hz, 1 H), 5.39 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.79 (m, J <sub>AB</sub> = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (m, J <sub>AB</sub> = 8.8 Hz, 2H). ESI m/z=419 (M+Na) mp 145.0-147.0°C
化合物 6		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 2.07 (s, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 3.24 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 3.56 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 3.61 (s, 2 H), 3.71-3.79 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.88 (dd, J = 3.8, 11.5 Hz, 1 H), 5.41 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.58-6.64 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.4, 9.2 Hz, 1H). ESI m/z=437 (M+Na) mp 129.0-132.0°C
化合物 7		ESI m/z = 463 (M+Na) mp 184.0-194.0°C
化合物 8		ESI m/z = 563 (M+Na) mp 106.0-110.0°C

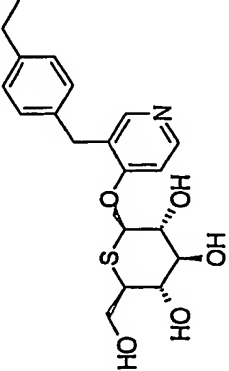
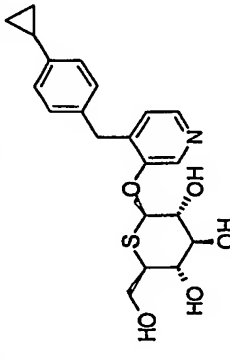
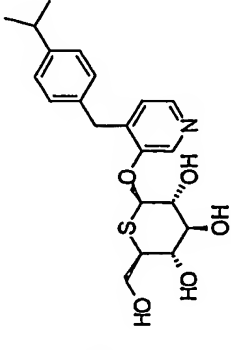
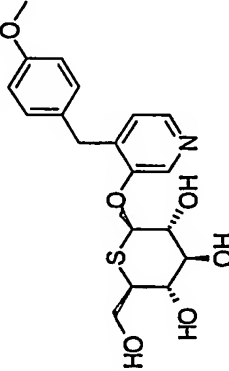
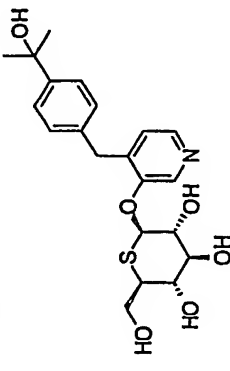
化合物 9		ESI m/z = 435 (M+Na) mp 135.0-137.5°C
化合物 10		ESI m/z = (M+Na) mp 149.0-150.0°C
化合物 11		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.18 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.2Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.57 (q, J = 7.6Hz, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.51-3.88 (m, 4H), 4.15 (q, J = 7.2Hz, 2H), 4.28-4.52 (m, 4H), 5.78 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.08 (s, 4H). ESI m/z = 561 (M+Na) mp 79.0-80.0°C
化合物 12		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 0.60 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.25 (t, J = 8.9Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 9.0, 10.1Hz, 1H), 3.60-3.81 (m, 4H), 3.88 (dd, J = 3.9, 11.5Hz, 1H), 5.39 (d, J = 8.9Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.04 (m, 2H). ESI m/z=429 (M-H) mp 157.0-158.0°C
化合物 13		ESI m/z=513 (M+Na) mp 44.0-45.0°C

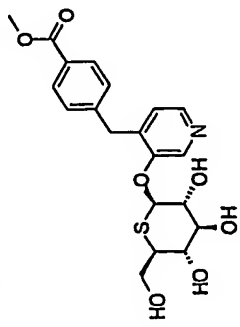
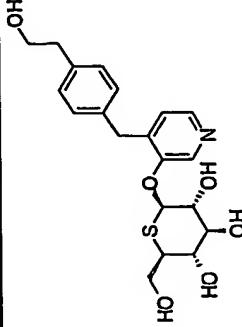
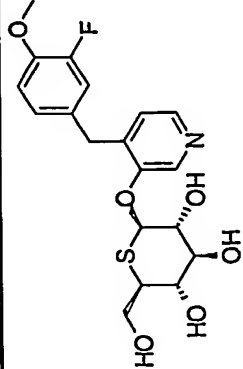
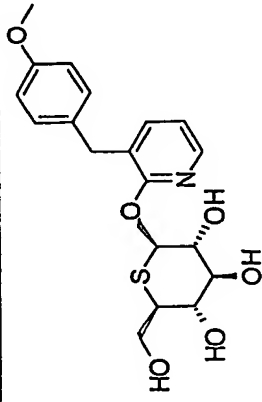
化合物 14		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD3OD): $\delta$ 1.18 (t, $J$ = 7.6Hz, 3H), 1.83 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.56 (q, $J$ = 7.6Hz, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.58 (t, $J$ = 9.3Hz, 1H), 3.68–3.81 (m, 4H), 3.92 (dd, $J$ = 3.7, 11.3Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 5.71 (d, $J$ = 8.7Hz, 1H), 7.05 (m, 4H). ESI $m/z$ =525 (M+Na)
化合物 15		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD3OD): $\delta$ 1.19 (t, $J$ = 7.6Hz, 3H), 2.57 (q, $J$ = 7.6Hz, 2H), 2.89 (m, 1H), 3.57 (dd, $J$ = 9.2, 9.8Hz, 1H), 3.71–3.82 (m, 4H), 3.91 (dd, $J$ = 3.7, 11.3Hz, 1H), 4.60–4.94 (m, 5H), 5.65 (d, $J$ = 8.5Hz, 1H), 7.06 (m, 4H). ESI $m/z$ =549 (M+Na)
化合物 16		ESI $m/z$ =561 (M+Na) mp 145.0–147.0°C
化合物 17		ESI $m/z$ =445 (M+Na) mp 117.0–132.0°C

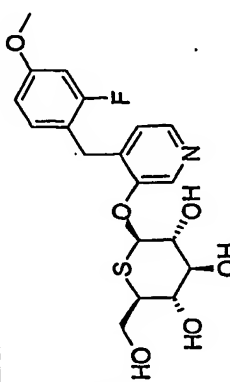
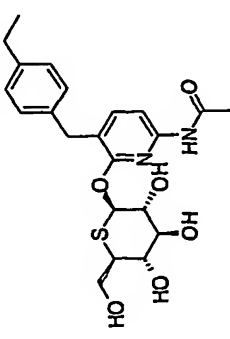
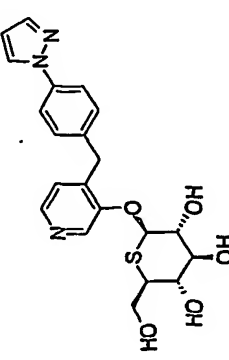
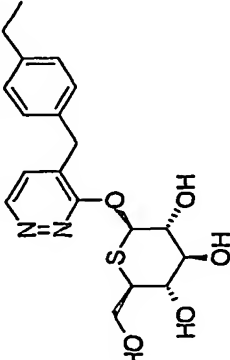
化合物 18		ESI $m/z$ = 523 (M+Na) mp 102.0–112.0°C
化合物 19		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 1.19 (t, $J$ = 7.6Hz, 3H), 2.09 (s, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.58 (q, $J$ = 7.6Hz, 2H), 2.85 (m, 1H), 3.76 (t, $J$ = 9.0Hz, 1H), 3.70–3.80 (m, 4H), 3.90 (dd, $J$ = 3.9, 11.5Hz, 1H), 5.54 (d, $J$ = 8.9Hz, 1H), 7.08 (d, $J$ = 8.1Hz, 2H), 7.14 (d, $J$ = 8.1Hz, 2H), 7.28 (s, 4H). ESI $m/z$ = 507 (M+Na)
化合物 20		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 1.20 (t, $J$ = 7.6Hz, 3H), 2.60 (q, $J$ = 7.6Hz, 2H), 2.93–3.03 (m, 1H), 3.60 (dd, $J$ = 9.2 and 10.0Hz, 1H), 3.76–4.10 (m, 5H), 5.32 (d, $J$ = 8.7Hz, 1H), 7.07 (d, $J$ = 4.8Hz, 1H), 7.08–7.16 (m, 4H), 8.08 (d, $J$ = 4.8Hz, 1H), 8.53 (s, 1H). ESI $m/z$ = 414 (M+Na) mp 184.0–187.0°C
化合物 21		ESI $m/z$ = 414 (M+Na) mp 147.0–149.0°C

化合物 22		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.17 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.56 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.95 (ddd, J = 3.6, 6.2 and 10.1Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 9.1 and 10.1Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 6.2 and 11.3Hz, 1H), 3.84 (t, J = 8.7Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 3.6 and 11.3Hz, 1H), 4.05 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 1.2 and 5.0Hz, 1H). ESI m/z = 414 (M+Na) mp 219.0–222.0°C
化合物 23		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.18 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.58 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.60 (dd, J = 8.9, 9.9Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 6.2 and 11.3Hz, 1H), 3.87 (t, J = 8.9Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 3.7 and 11.3Hz, 1H), 4.02 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.08 (m, J <sub>AB</sub> = 7.9Hz, 2H), 7.19 (m, J <sub>AB</sub> = 7.9Hz, 2H), 8.05–8.08 (m, 2H). ESI m/z = 415 (M+Na) mp 181.0–183.5°C
化合物 24		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.18 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.57 (d, J = 7.6Hz, 2H), 2.99 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 8.9, 9.9Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 6.4 and 11.5Hz, 1H), 3.80 (t, J = 8.9Hz, 1H), 3.85 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 3.9 and 11.5Hz, 1H), 4.05 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.04–7.10 (m, 4H). ESI m/z = 443 (M+Na) mp 143.0–147.5°C
化合物 25		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.17 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.56 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.56 (dd, J = 9.0, 10.1Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 6.5 and 11.6Hz, 1H), 3.74–3.88 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 3.9 and 11.6Hz, 1H), 4.60 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.9Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.05 (s, 4H). ESI m/z = 442 (M+Na) mp 155.0–157.0°C



化合物 26		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD) : δ 1.20 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.60 (q, J = 7.6Hz, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.24 (t, J = 9.0Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 9.0 and 10.3Hz, 1H), 3.70-3.84 (m, 4H), 3.92 (m, 1H), 5.00 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 4H), 7.57 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 2.5 and 7.6Hz, 1H). ESI m/z = 414 (M+Na)
化合物 27		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD) : δ 0.63 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.59 (dd, J = 9.0, 10.1Hz, 1H), 3.77-3.94 (m, 3H), 3.97 (d, J = 15.0Hz, 1H), 4.03 (d, J = 15.0Hz, 1H), 5.31 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.99 (m, J <sub>AB</sub> = 8.2Hz, 2H), 7.06 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.11 (m, J <sub>AB</sub> = 8.2Hz, 2H), 8.07 (m, 1H), 8.52 (s, 1H). ESI m/z=426 (M+Na) mp 155.0-159.0°C
化合物 28		ESI m/z=428 (M+Na) mp 78.0-81.5°C
化合物 29		ESI m/z=416 (M+Na) mp 145.0-160.0°C
化合物 30		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD) : δ 1.50 (s, 6H), 2.93-3.03 (m, 1H), 3.59 (t, J = 8.8Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 6.4, 11.3Hz, 1H), 3.84 (t, J = 8.8Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 3.6, 11.3Hz, 1H), 3.98-4.11 (m, 2H), 5.32 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.10 (d, J = 4.9Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.5Hz, 2H), 8.03 (d, J = 4.9Hz, 1H), 8.53 (s, 1H). ESI m/z=444 (M+Na)

化合物 31		ESI $m/z=444$ (M+Na) mp 174.0–175.0°C $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 2.78 (t, $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.95–3.02 (m, 1H), 3.58 (dd, $J = 9.0$ and $10.3\text{Hz}$ , 1H), 3.72 (t, $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.78 (dd, $J = 6.0$ , $11.8\text{Hz}$ , 1H), 3.83 (t, $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 3.93 (dd, $J = 3.7$ , $11.8\text{Hz}$ , 1H), 3.93–4.09 (m, 2H), 5.31 (d, $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (d, $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.13–7.18 (m, 4H), 8.13 (d, $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.52 (s, 1H). ESI $m/z=430$ (M+Na) mp 194.5–195.0°C
化合物 32		
化合物 33		ESI $m/z=434$ (M+Na) mp 179.0–180.5°C
化合物 34		ESI $m/z=416$ (M+Na) mp 153.5–155.0°C

化合物 35		ESI m/z=434 (M+Na) mp 155.0-157.5°C
化合物 36		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD) : δ 1.20 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.59 (q, J = 7.6Hz, 2H), 2.91 (ddd, J = 3.6, 6.5 and 10.3Hz, 1H), 3.58 (t, J = 9.9Hz, 1H), 3.70-3.98 (m, 5H), 6.16 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 4H), 7.38 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.62 (brd, J = 7.9Hz, 1H). ESI m/z = 471 (M+Na), 447 (M-H).
化合物 37		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD) : δ 2.92-2.99 (m, 1H), 3.58 (dd, J = 9.0, 10.3Hz, 1H), 3.73-3.94 (m, 3H), 4.14 (d, J = 14.0Hz, 1H), 4.34 (d, J = 14.0Hz, 1H), 5.27 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 1.9, 2.5Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 4.8, 8.4Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.67 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 8.10-8.14 (m, 2H). ESI m/z=452 (M+Na)
化合物 38		<sup>1</sup> H-NMR (300MHz, CD <sub>3</sub> OD) : δ 1.21 (t, J = 7.6Hz, 3H), 2.62 (q, J = 7.6Hz, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.35 (t, J = 9.9Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 9.0, 9.9Hz, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.87-3.93 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 6.37 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.17 (s, 4H), 7.24 (d, J = 4.7Hz, 1H), 8.68 (d, J = 4.7Hz, 1H). ESI m/z = 415 (M+Na).

## 試験例

- 文献 (Aanal. Biochem., 第 201 巻, 301 項, 1984 年) 記載の方法に準じて調製したラット腎刷子縁膜小胞 (brush border membrane vehicle: BBMV) の懸濁液 (蛋白濃度 4mg/mL) 50  $\mu$ L を 37°C、2 分ブレインキュベーションした後、これに、DMSO
- 5 に溶解した披験化合物 (DMSO 終濃度 1 %) 及び 100mM Mannitol、100mM NaSCN 又は KSCN、10mM HEPES/Tris pH 7.4、D-グルコース (終濃度 0.1mM)、D-[6- $^3$ H]グルコース (Amersham) 1  $\mu$ Ci を混合した反応液 150  $\mu$ L を加えた。37°C で 5 秒間反応を行った後、反応混合物に氷冷した 1 mL の反応停止液 (150mM NaCl、10mM HEPES/Tris pH7.4、0.3mM フロリジン) を加えて反応を停止させた後、直ちに pore
- 10 size 0.45  $\mu$ m のメンブレンフィルター (HAWP02500、Millipore) を用いて、急速濾過を行い、BBMV を分離した。そのメンブレンフィルターを氷冷した反応停止液 4.5mL で 3 回洗浄し、十分に乾燥してから液体シンチレーションカウンター (Beckman) を用いて放射活性の測定を行いメンブレンフィルター上の BBMV に取り込まれたグルコース量を定量した。
- 15 化合物無添加時のグルコース取り込み量を 100 % とし、化合物を添加した時のグルコース取り込み量が 50 % 阻害される化合物濃度 ( $IC_{50}$  値) を算出した。

その結果を表 2 に示した。

表 2

化合物	$IC_{50}$ ( $\mu$ M)
化合物 1	0.49
化合物 2	0.31
化合物 3	0.18
化合物 4	0.26
化合物 5	0.56
化合物 6	0.52
化合物 13	0.63
化合物 20	0.14
化合物 27	0.43

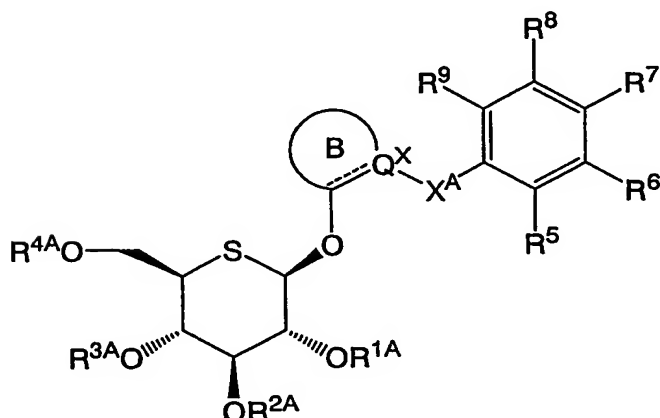
産業上の利用可能性

本発明により優れたSGLT2の活性阻害作用を示すヘテロアリール 5-チ  
オ-β-D-グルコピラノシド化合物又はその製薬学的に許容される塩の提供が  
可能となった。本発明化合物は、糖尿病、糖尿病関連疾患又は糖尿病性合併症の

5 予防又は治療薬として有用である。

## 請求の範囲

1. 下記式で表される5-チオ-β-D-グルコピラノシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。



[式中、

Bは、任意の置換基で置換されてもよいヘテロアリール基であり、

- 10 R<sup>1A</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>3A</sup>及びR<sup>4A</sup>は同一又は異なって、

水素原子、C<sub>2-10</sub>アシル基、C<sub>7-10</sub>アラルキル基、C<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>2-10</sub>アシル基又はC<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>2-6</sub>アルコキシカルボニル基であり、

Q<sup>x</sup>はN又はCを示す、

- 15 X<sup>A</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -C(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (nは0-3の整数である)、-COCH=CH-, -S-又は-NH-を示す、但し、Q<sup>x</sup>がNである場合には、X<sup>A</sup>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -C(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (nは0-3の整数である) 又は
- 20 -COCH=CH-を示す、

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は同一又は異なって、

水素原子；ハロゲン原子；水酸基；ハロゲン原子及び水酸基からなる群から選択

される1個以上の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基；

— $(CH_2)_m - Q'$

{式中、 $m'$  は、0～4の整数であり、 $Q'$  は、ホルミル基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基；スルホン酸基；ハロゲン原子で置換されてもよい $C$

5  $_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルコキシ基； $C_{2-10}$ アシルオキシ基； $C_{2-10}$ アシル基； $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$ アルキルチオ基； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基；—NHC(=O)H； $C_{2-10}$ アシルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルアミノ基；N,N-ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基；カルバモイル基；N—( $C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基；若しくはN,N-ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基である}；又は

10 1～4個の置換基で置換されてもよい、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基； $C_{3-7}$ シクロアルキルオキシ基；アリール基； $C_{7-10}$ アラルキル基；アリールオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルオキシ基； $C_{7-10}$ アラルキルアミノ基；ヘテロアリール基若しくは

15 4～6員ヘテロシクロアルキル基（ここで、置換基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される）である]

2.  $X^A$ が— $(CH_2)_n$ —又は—CO( $CH_2$ ) $_n$ —( $n$ は0～3の整数である)である請求項1に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそ

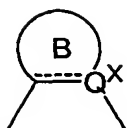
20 れらの水和物。

3.  $X^A$ が— $CH_2$ —又は—CO—である請求項1に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

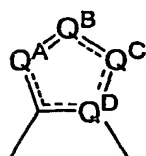
25 4.  $X^A$ が— $CH_2$ —である請求項1に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

5.

式



で表される部分が、



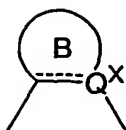
[式中、 $Q^A \sim Q^D$ において、いずれか1つ以上が窒素原子であり、その他が独立して $-C-Z^Y$ である、但し、 $Q^D$ がCである場合、環内窒素原子のいずれか1つは $Z^X$ で置換されることができる

( $Z^X$ は、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{2-10}$ アシル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子； $C_{1-6}$ アルキル基； $C_{1-6}$ アルコキシ基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基； $C_{2-10}$ アシル基； $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$ アルキルチオ基； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基； $C_{2-10}$ アシルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルアミノ基；N,N-ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基；N-( $C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基；及びN,N-ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノカルボニル基からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されてもよい、フェニル基若しくは $C_{7-10}$ アラルキル基、ピリジル基、チエニル基、フラニル基又はピリミジニル基であり、 $Z^Y$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子；水酸基；及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基、カルボキシ基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基である) ] で表される基である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

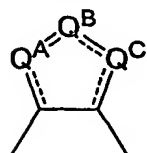
6.

25 式



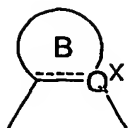


で表される部分が、

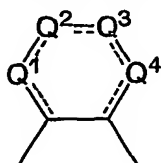


[式中、 $Q^A$ がNであって、 $Q^B$ が $-N-Z^1$ であるとき、若しくは $Q^A$ が $-N-Z^2$ であって、 $Q^B$ がNであるとき、 $Q^C$ は $-C-Z^3$ であり、又は $Q^B$ がNであって、 $Q^C$ が $-N-Z^4$ であるとき、若しくは $Q^B$ が $-N-Z^5$ であって、 $Q^C$ がNであるとき、 $Q^A$ は $-C-Z^6$ である

( $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 及び $Z^5$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基、 $C_{2-10}$ アシル基、 $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子； $C_{1-6}$ アルキル基； $C_{1-6}$ アルコキシ基；アミノ基；ニトロ基；シアノ基；カルボキシ基； $C_{2-10}$ アシル基； $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基； $C_{1-6}$ アルキルチオ基； $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基； $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基； $C_{2-10}$ アシルアミノ基； $C_{1-6}$ アルキルアミノ基；N,N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基；N- ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノカルボニル基；及びN,N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノカルボニル基からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されてもよい、フェニル基若しくは $C_{7-10}$ アラルキル基、ピリジル基、チエニル基、フラニル基又はピリミジニル基であり、 $Z^3$ 及び $Z^6$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子；水酸基；及び $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基、カルボキシ基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基である)]で表されるピラゾール基である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

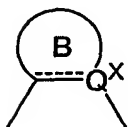


で表される部分が、

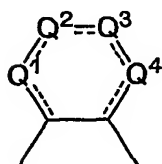


- 5 [式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、いずれか1つがNであり、その他が独立して、 $-C-Z^7$  ( $Z^7$ は、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、N、N-ジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-10}$ アシルアミノ基、 $C_{2-10}$ アシル基又はハロゲン原子で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基である) である]
- 10 で表されるピリジル基である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

8. 式



- 15 で表される部分が、

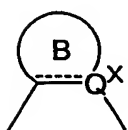


- [式中、 $Q^1$ 及び $Q^3$ がNであるとき、 $Q^2$ 及び $Q^4$ は、独立して、 $-C-Z^8$ であるか、又は $Q^2$ 及び $Q^4$ がNであるとき、 $Q^1$ 及び $Q^3$ が独立して、 $-C-Z^9$ である ( $Z^8$ 及び $Z^9$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミ
- 20

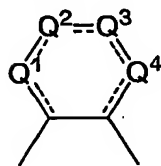
ノ基、N，N-ジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、C<sub>2-10</sub>アシルアミノ基、C<sub>2-10</sub>アシル基又はハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基である）]

で表されるピリミジル基である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

9. 式



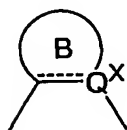
で表される部分が、



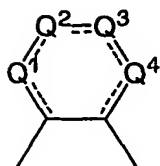
[式中、Q<sup>1</sup>～Q<sup>4</sup>において、Q<sup>1</sup>及びQ<sup>2</sup>、Q<sup>2</sup>及びQ<sup>3</sup>、又はQ<sup>3</sup>及びQ<sup>4</sup>がNであり、その他が-C-Z<sup>10</sup>（Z<sup>10</sup>は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、N，N-ジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、C<sub>2-10</sub>アシルアミノ基、C<sub>2-10</sub>アシル基又はハロゲン原子で置換されてもよいC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基である）である]

で表されるピリダジニル基である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

10. 式



で表される部分が、

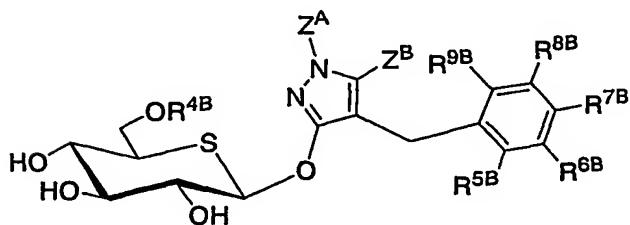


[式中、 $Q^1 \sim Q^4$ において、 $Q^1$ 及び $Q^4$ がNであり、その他が $-C-Z^{11}$  ( $Z^{11}$ は、独立して、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、N、N-ジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、 $C_{2-10}$ アシルアミノ基、 $C_{2-10}$ アシル基又はハロゲン原子で置換されてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル基である) である]

で表されるピラジニル基である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物。

10

11. 下記式で表される5-チオ- $\beta$ -D-グルコピラノシド化合物 又はその製薬学的に許容される塩。



15

(式中、 $Z^A$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、ベンジル基、 $C_{2-10}$ アシル基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基であり、 $Z^B$ は $C_{1-6}$ アルキル基又はハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $R^{5B} \sim R^{9B}$ は同一でも若しくは異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロゲン原子で置換された $C_{1-6}$ アルコキシ基又は $C_{1-6}$ アルキルチオ基であり、 $R^{4B}$ は水素原子、 $C_{2-10}$ アシル基又は $C_{2-6}$ アルコキシカルボニル基である。)

20

1 2. 請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の 5-チオ-β-D-グルコピラノシド化合物 若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物を有効成分とする医薬。

5 1 3. ナトリウム依存性グルコース共輸送体 2 の活性阻害剤である請求項 1 2 記載の医薬。

1 4. 糖尿病、糖尿病関連疾患又は糖尿病性合併症の予防又は治療薬である請求項 1 3 記載の医薬。

10

1 5. 請求項 1-1 1 のいずれか 1 項に記載の 5-チオ-β-D-グルコピラノシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物、並びに PPAR $\gamma$  アゴニスト；PPAR $\alpha/\gamma$  アゴニスト；PPAR $\delta$  アゴニスト；及び PPAR $\alpha/\gamma/\delta$  アゴニストからなる群から選択されるインスリン感受性増強薬、グリコシダーゼ阻害薬、ヒグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、インスリン製剤及びジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬からなる群より選択される少なくとも 1 種類の薬剤を組み合わせる医薬。

15

1 6. 請求項 1-1 1 のいずれか 1 項に記載の 5-チオ-β-D-グルコピラノシド化合物若しくはその製薬学的に許容される塩又はそれらの水和物、並びにヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、スクアレン合成酵素阻害薬、アシルコエンザイム A:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、低比重リポタンパク受容体促進薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害剤及び食欲抑制薬からなる群より選択される

20

少なくとも 1 種類の薬剤を組み合わせる医薬。

25

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001272

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07H17/02, A61K31/7056, A61P3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07H17/02, A61K31/7056, A61P3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SAKAGUCHI, M. et al., Potential Radiosensitizing Agents. 4.2-Nitroimidazole Nucleosides, J.Med.Chem., 1982, Vol.25, No.11, pages 1339 to 1342	1-16
A	WO 02/68440 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 September, 2002 (06.09.02), Full text & EP 1364958 A1	1-16
A	WO 01/16147 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 March, 2001 (08.03.01), Full text & EP 1213296 A1 & JP 2001-519711 A	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
02 April, 2004 (02.04.04)

Date of mailing of the international search report  
20 April, 2004 (20.04.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001272

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/36602 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 10 May, 2002 (10.05.02), Full text & EP 1338603 A1                      & US 2004/0006025 A1	1-16

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H17/02, A61K31/7056, A61P3/10, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H17/02, A61K31/7056, A61P3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	SAKAGUCHI, M. et al., Potential Radiosensitizing Agents. 4. 2-Nitroimidazole Nucleosides, J. Med. Chem., 1982, Vol.25, No.11, pages 1339-1342	1-16
A	WO 02/68440 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2002.09.06、全文 & EP 1364958 A1	1-16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.04.2004

国際調査報告の発送日

20.4.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4C

9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/16147 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2001.03.08、全文 & EP 1213296 A1 & JP 2001-519711 A	1-16
A	WO 02/36602 A1 (味の素株式会社) 2002.05.10、全文 & EP 1338603 A1 & US 2004/0006025 A1	1-16